

特定非営利活動法人 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

改訂第2版

2014



特定非営利活動法人
日本歯周病学会

特定非営利活動法人 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

改訂第2版

2014



特定非営利活動法人
日本歯周病学会

改訂第2版の発刊によせて

2009年6月に本ガイドラインの初版が発刊され5年が経過しました。近年、糖尿病と歯周病の関連についての基礎研究および臨床研究が年々活発となり、この5年間にも世界中から多くの研究成果が加わって、初版の記述をさらに強化する必要性が出てきました。そのため、2013年4月に私が日本歯周病学会理事長に就任すると同時にペリオドンタルメディシン委員会のミッションとして、西村英紀委員長に改訂第2版の編集をお願いしました。その後、担当委員の選定に続き、西村委員長の強力なリーダーシップにより迅速なメール会議や東京での検討会議などが頻繁に行われました。その間、メール会議での熱意あふれるディスカッションが繰り返された結果、内容の吟味が詳細な部分にまで及び、すばらしい改訂第2版ができあがったものと感じております。このようにして、私の任期中に作業が完了し、予定通り2015年度に発刊の見通しが立ちました。編集期間中、本ガイドラインの作成にご協力頂きました担当委員の皆様には心から感謝申し上げます。

本ガイドラインでは、初版の内容に比べて糖尿病と歯周病の関連がさらに強く提示された感があります。特に、CQ1「歯周治療はHbA1cの改善に有効ですか？」の推奨度は、初版でのグレードC1から今回はグレードBへとレベルアップし、臨床現場での糖尿病患者さんへのモチベーションアップにつながる評価が得られました。このほか、ヘモグロビンA1c表示に関して、新しい基準（NGSP値）で記載されたことなど最新の医学知識に合わせた内容となりました。

日本中のすべての歯科医療従事者が本ガイドラインを一読し、国民の口腔保健の向上および全身の健康維持に寄与するために、診療室の常備書籍として日々の臨床に活用して頂くことを強く希望いたします。

平成26年12月

特定非営利活動法人 日本歯周病学会
理事長 永田俊彦

改訂第2版 序文

本改訂第2版は平成21年6月発行の「糖尿病患者に対する歯周治療ガイドライン」に最新のエビデンスに基づいた研究成果を盛り込み、改訂を加えたものである。改訂第2版の作業は主として日本歯周病学会のペリオドンタルメディシン委員会（委員長：西村英紀）と用語委員会（委員長：吉成伸夫）が中心となって行った。改訂第2版は基本的に旧版を踏襲しているが、すべてのクエスチョン（Q）、クリニカルクエスチョン（CQ）を見なおし、特に重要と判断されたQを追加するとともに、実用性に乏しいCQについては他と統合、もしくは不採用とした。とりわけ、歯周病は慢性疾患であり、長期にわたる包括的管理が重要であるとの観点から、モチベーション維持のための患者説明を念頭においてQを大幅に増やした。また、ヘモグロビンA1cの国際標準値導入の動きに合わせ、特に断っていない限り、改訂版では国際標準値で統一した。また、改訂作業を行う途中段階で発表された歯周治療によるヘモグロビンA1cの改善効果に否定的ないわゆるJAMA（Journal of the American Medical Association）論文についても取り上げ、ガイドライン改訂WGとしての見解をCQ内で詳細に記載しているので参照されたい。

一方でこのたびの改訂では新たな課題も浮かび上がってきている。特に糖尿病患者に対する歯周治療における抗菌療法の併用効果については、明確なコンセンサスを導き出すことが困難であり、学会として取り組むべき重要課題の一つとすべきであるとの結論を得た。ただし、すでに学会から「歯周病患者における抗菌療法の指針」が発行された直後であるため、可能な限り整合性が取れるとともに、十分ではないものの既存の介入研究によるエビデンスを踏まえた表現を採用した。今後、ペリオドンタルメディシン委員会が中心となって本邦から新たなエビデンスを導き出したいと考えている。

最後に改訂第2版作成にあたり、専門の立場からの確かつクリティカルな批評を頂いた日本糖尿病学会（門脇孝理事長）の関係された先生方、ならびにインプラント関連のCQ作成において的確な助言を頂いた前インプラント委員会委員長の申 基結教授に心より感謝申し上げます。

改訂版作成委員長

西村英紀（ペリオドンタルメディシン委員会）

執筆者一覧

石原 裕一	松本歯科大学歯科保存学講座（歯内）
大石 慶二	徳島大学病院 歯科（歯周病科）
須田 玲子	昭和大学歯学部歯周病学講座
玉澤かほる	東北大学病院 歯周病科
内藤 徹	福岡歯科大学総合歯科学講座高齢者歯科学分野
中川 種昭	慶應義塾大学医学部歯科・口腔外科学教室
長澤 敏行	北海道医療大学歯学部総合教育学系臨床教育管理運営分野
西村 英紀	九州大学大学院歯学研究院口腔機能修復学講座歯周病学分野
野口 和行	鹿児島大学大学院医歯学総合研究科歯周病学分野
三邊 正人	神奈川歯科大学大学院歯学研究科口腔科学講座歯周病学分野
山田 聡	大阪大学歯学部附属病院 口腔治療・歯周科
吉成 伸夫	松本歯科大学歯科保存学講座（歯周）
松山 孝司	鹿児島大学大学院医歯学総合研究科歯周病学分野

■外部評価者

一般社団法人 日本糖尿病学会

糖尿病患者に対する歯周治療ガイドライン改訂第2版

目次

Questions, Clinical Questions (担当一覧)

改訂第2版の発刊によせて	2
改訂第2版 序文	3
執筆者一覧	4
エビデンスレベル—各研究へ付された水準	7

1 糖尿病患者における歯周病の病態

Q1 糖尿病になると歯周病になりやすいですか？ (石原裕一)	8
Q2 糖尿病は歯周病を悪化させますか？ (野口和行)	13
Q3 歯周病を放置すると糖尿病になりやすいですか？ (西村英紀)	19
Q4 歯周病は血糖コントロールを悪化させますか？ (西村英紀)	22
Q5 歯周病を放置すると心血管病変や腎症などの糖尿病の合併症に罹りやすい、あるいはこれらを悪化させますか？ (西村英紀)	25

2 歯周治療と糖尿病

1) 歯周治療と糖尿病の状態	29
CQ1 歯周治療はHbA1cの改善に有効ですか？ (須田玲子)	29
CQ2 血糖コントロールによって歯周病が改善しますか？ (長澤敏行)	35
CQ3 糖尿病患者に対して口腔清掃習慣を確立するような患者教育は、良好な血糖コントロールの維持に有効ですか？ (三邊正人)	38
2) 歯周治療と薬剤	43
CQ4 糖尿病患者に対する歯周治療で、スケーリング・ルートプレーニング (SRP) 単独療法と比べ、抗菌療法 (局所あるいは経口) の併用は有効ですか？ (三邊正人)	43

3) 歯周基本治療	50
CQ5 糖尿病患者に歯周基本治療を行う際、菌血症に対する対処が必要ですか？ (中川種昭)	50
4) 歯周外科治療	55
CQ6 糖尿病患者に歯周外科治療等の観血的処置を行う際の血糖コントロールの目安 はありますか？ (須田玲子)	55
CQ7 糖尿病患者の抜歯や歯周基本治療、歯周外科治療の際にワーファリンの服用は 中止すべきでしょうか？ (山田 聡)	60
CQ8 糖尿病患者に外科処置を行うときには、より徹底した抗菌薬投与を選択すべき でしょうか？ (松山孝司)	65
5) 歯周組織再生療法、インプラント治療	69
CQ9 糖尿病患者に歯周組織再生療法を行うと非糖尿病患者と同等の治療結果を得るこ とができるでしょうか？ (吉成伸夫)	69
CQ10 糖尿病患者にインプラント治療を行うと非糖尿病患者と同等の治療結果を得るこ とができるでしょうか？ (吉成伸夫)	73
6) サポートィブペリオドンタルセラピー (SPT)	79
CQ11 糖尿病があると SPT 期において歯周病が再発しやすいのでしょうか？ (大石慶二、玉澤かほる)	79
CQ12 糖尿病患者に SPT を行う際、その間隔は通常の歯周病患者に比べて短くすべ きでしょうか？ (大石慶二、玉澤かほる)	83
CQ13 糖尿病患者の SPT 期における血糖コントロールの目安はありますか？ (大石慶二、玉澤かほる)	87

エビデンスレベル—各研究へ付された水準

水準 (レベル)	それに該当する臨床研究デザインの種類
1+	質の高い* ¹ ランダム化比較試験 (RCT)、およびそれらのメタアナリシスまたはシステマティックレビュー
1	それ以外の RCT、およびそれらのメタアナリシスまたはシステマティックレビュー
2	前向きコホート研究、およびそれらのメタアナリシスまたはシステマティックレビュー、事前に定めた RCT のサブ解析
3	非ランダム化比較試験* ² 、前後比較試験、後ろ向きコホート研究、ケースコントロール研究、およびそれらのメタアナリシスまたはシステマティックレビュー、事前に定めた RCT のサブ解析
4	横断研究* ³ 、症例集積

*1：質の高い RCT とは以下の点から総合的に判定する。

- ①多数の症例数・イベント数からみてパワーが高いと思われる RCT
- ②二重盲検、エンドポイントの独立判定などバイアスの混入が少ないと思われる RCT
- ③高い追跡率、低い中止脱落率、少ないプロトコル逸脱の RCT
- ④ランダム化（無作為化）の方法も明確であり、適正に行われたと思われる RCT

*2：非ランダム化比較試験とは、交互割付やマッチングによる割付など、ランダム化比較試験ではない比較試験

*3：横断研究とは、時間経過（時間的要素）を伴わない観察研究

推奨の強さとしてのグレード

グレード	説明
グレード A	行うよう強く勧める
グレード B	行うよう勧める
グレード C	行うように勧めるだけの根拠が明確でない
グレード D	行わないように勧める

1

糖尿病患者における 歯周病の病態

Q

1

糖尿病になると歯周病になりやすいですか？

A

糖尿病になると歯周病になりやすい。(レベル 2)

背景・目的：

厚生労働省の平成 24 年国民健康・栄養調査の糖尿病に関する状況によると、わが国における「糖尿病が強く疑われる人」は約 950 万人、さらに「糖尿病の可能性を否定できない人」が 1,100 万人と推計され、「糖尿病が強く疑われる人」と「糖尿病の可能性を否定できない人」の合計は平成 9 年以降はじめて減少したものの、成人の 5～6 人に 1 人は糖尿病あるいは耐糖能異常を有する状態であることが報告されている¹⁾。糖尿病は、網膜症、腎症、神経障害などの合併症を引き起こし、また虚血性心疾患、脳卒中などの動脈硬化性疾患の発症や進行に関与することが知られている。このような合併症は患者の QOL を著しく低下させるのみでなく、医療経済的にも大きな負担を社会に強いており、対策が求められている。口腔領域においても、歯周病が糖尿病患者に高頻度にみられることから、合併症と認識され、糖尿病と歯周病の関連について多くの研究が実施されてきた。2008 年の日本歯周病学会発行「糖尿病患者に対する歯周治療ガイドライン」では、糖尿病患者は 1 型 2 型にかかわらず、健常者に比較して、有意に歯周病を発症する頻度が高いとされ、この関係についてはエビデンスレベル 3 と判定されている²⁾。このたびの改訂にあたり、旧版発行以降の約 5 年間に行われた研究を調べることにより、エビデンスレベルが変化したか否かについて再検討を行った。

解説：

今回の文献検索では糖尿病患者と非糖尿病患者の歯周組織の状態を比較した研究を抽出した。

2 型糖尿病を高い頻度で発症するピマインディアンを対象に 2 年間隔で歯周病の新規発症率を 6 年間調べたところ、2 型糖尿病患者は非糖尿病患者に比較して、歯周病発症率が 2.6 倍高いことが報告されている³⁾。わが国において、健診受診者 5,856 人の 5 年間の歯周病所見の変化を調査したところ、HbA1c (NGSP) $\geq 6.5\%$ の健診受診者 150 人が CPI コード 3 または 4 になる相対危険度は性別、年齢、喫煙、BMI で調整後、HbA1c $< 6.5\%$ の被験者群の 1.17 であった⁴⁾。台湾での 2003 から 2006 年の住民歯周病健診受診者の研究によると、35～44 歳の 2 型糖尿病患者では歯周病有病率が 10% 以上高く、歯周病リスクに対する調整オッズ比は 1.34 であった⁵⁾。SHIP (Study of Health in Pomerania) に登録されている 2 型糖尿病患者を含む健診受診者と 1 型糖尿病コホート研究被験者から年齢をマッチさせた非糖尿病患者を選択

し、アタッチメントレベルと歯の喪失を比較したところ、2型糖尿病患者では60～69歳でアタッチメントレベルと正の相関が認められ、2型糖尿病女性患者は非糖尿病女性に比べ有意に歯の喪失が認められた。また1型糖尿病患者では40～49歳と50～59歳で歯の喪失が顕著であったことから1型・2型糖尿病患者はともに歯周病の重症度と歯の喪失が非糖尿病患者に比べ高いことが明らかとなった⁶⁾。歯周病検査所見と空腹時血糖データを有する米国国民栄養調査(NHANES III)健診受診者を対象にプロービングポケットデプス(PPD)を元に5群で比較したところ、様々な要因で補正しても、アタッチメントレベルのもっとも高い群の空腹時血糖異常と糖尿病の有病率はアタッチメントレベルのもっとも低い群に比べオッズ比はそれぞれ1.55倍、4.77倍であった⁷⁾。

一方、Khaderらは糖尿病の歯周病重症度と広がりを与える影響を検討することを目的に1970年1月から2003年10月のMedlineのデータベース中の関連した論文を手動で検索し、18の横断研究、3つの前向きコホート研究、2つの臨床研究のベースラインデータを用いてメタアナリシスを行ったところ、糖尿病患者は非糖尿病患者と比べて有意に歯周病が重症化していることを明らかにしている⁸⁾。しかし、検索データベースが一つで、病態の異なる1型糖尿病と2型糖尿病を併せて解析し、出版バイアスについても考慮されていなかったため、CharvarryらはMedline以外のデータベースも利用し2,440の研究から57研究を選択、49編の横断研究(1型糖尿病:17研究、2型糖尿病:26研究、1+2型糖尿病:6研究)、8編の縦断研究に対してメタアナリシスを行ったところ、2型糖尿病患者は対照に比べアタッチメントレベルで1mm、PPDで0.46mmと有意に高く、歯周病のリスクファクターと考えられた。また縦断研究では非糖尿病患者に比べ2型糖尿病患者で有意に歯周病が進行していた⁹⁾。

以上のことから、糖尿病患者は1型か2型にかかわらず非糖尿病患者に比較して有意に歯周病の発症率が高いといえる。エビデンスレベルは2となり、次項の「糖尿病は歯周病を悪化させるか?」のQ2と併せ考察すると、糖尿病は歯周病の発症リスクを上げると考えてよい。

文献ストラテジー：

電子文献データベースとして、Medlineを検索した。Medlineに用いた検索ストラテジーは、“Diabetes Mellitus” [MeSH Terms] AND “Prevalence” [MeSH] AND “Periodontal Disease” [MeSH Terms] Filters : Humans で、関連のある論文を抽出した後、その論文の参考文献リストについても内容の検討を行った。主要な情報として、歯周病の罹患および進行に関する糖尿病患者群と非糖尿病患者群の比較検討を採取した。

seq.	terms and strategy	hits
#1	“Diabetes Mellitus” [MeSH Terms]	305,512
#2	“Prevalence” [MeSH]	183,178
#3	“Periodontal Disease” [MeSH Terms]	69,325
#4	#1 AND #2 AND #3 Filters : Humans	104

最終検索日 2014年3月25日

参考文献：

1. 厚生労働省健康局がん対策・健康増進課栄養指導室栄養調査係. 平成24年国民健康・栄養調査結果の概要. p.8. (<http://www.mhlw.go.jp/file/04-Houdouhappyou-10904750-Kenkoukyoku-Gantaisakukenkouzoushinka/0000032813.pdf>)
2. 特定非営利活動法人日本歯周病学会. 糖尿病患者に対する歯周治療ガイドライン (2008年10月ホームページにて公開) p.12-15.
3. Nelson RG, Shlossman M, Budding LM, Pettitt DJ, Saad MF, Genco RJ, Knowler WC. Periodontal disease and NIDDM in Pima Indians. *Diabetes Care*. 1990; 13: 836-40.
4. 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; 91: 161-6.
5. Wang TT, Chen TH, Wang PE, Lai H, Lo MT, Chen PY, Chiu SY. A population-based study on the association between type 2 diabetes and periodontal disease in 12, 123 middle-aged Taiwanese (KCIS No.21). *J Clin Periodontol*. 2009; 36: 372-9.
6. Kaur G, Holtfreter B, Rathmann W, Schwahn C, Wallaschofski H, Schipf S, Nauck M, Kocher T. Association between type 1 and type 2 diabetes with periodontal disease and tooth loss. *J Clin Periodontol*. 2009; 36: 765-74.
7. Choi YH, McKeown RE, Mayer-Davis EJ, Liese AD, Song KB, Merchant AT. Association between periodontitis and impaired fasting glucose and diabetes. *Diabetes Care*. 2011; 34: 381-6.
8. Khader YS, Dauod AS, El-Qaderi SS, Alkafajei A, Batayha WQ. Periodontal status of diabetics compared with nondiabetics: a meta-analysis. *J Diabetes Complications*. 2006; 20: 59-68.
9. Chavarry NG, Vettore MV, Sansone C, Sheiham A. The relationship between diabetes mellitus and destructive periodontal disease: a meta-analysis. *Oral Health Prev Dent*. 2009; 7: 107-27.

関係論文の構造化抄録：

- 1) Nelson RG, Shlossman M, Budding LM, Pettitt DJ, Saad MF, Genco RJ, Knowler WC. Periodontal disease and NIDDM in Pima Indians. *Diabetes Care*. 1990;13:836-40.

目 的：2型糖尿病患者群と非糖尿病患者群の歯周病の発症率を比較する。

研究デザイン：横断研究

研究施設：米国の大学病院

対象患者：米国ピマインディアン 2,273名

2型糖尿病患者 720名

非糖尿病患者 1,553名

暴露要因：糖尿病

主要評価項目：喪失歯数、エックス線での歯槽骨吸収率

結 果：2型糖尿病患者は非糖尿病患者と比較して歯周病発症率は2.6倍高い。

結 論：糖尿病と歯周病は関係がある。

(レベル4)

- 2) 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;91:161-6.

目 的：HbA1c値と歯周病の程度を比較する。

研究デザイン：後ろ向きコホート研究

研究施設：日本の大学病院

対象患者：愛知県周辺企業健診受診者

HbA1c (NGSP) < 6.5% 5,706名

HbA1c (NGSP) ≥ 6.5% 150名

暴露要因：HbA1c (NGSP)

主要評価項目：Community Periodontal Index (CPI) 3と4

結果：HbA1c (NGSP) > 6.5%の健診受診者のCPIコード3または4になる相対危険度は性別、年齢、喫煙、BMIで調整後1.17であった。

結論：HbA1c値が高いと歯周病が悪化するリスクを高める。
(レベル3)

3) Wang TT, Chen TH, Wang PE, Lai H, Lo MT, Chen PY, Chiu SY.

A population-based study on the association between type 2 diabetes and periodontal disease in 12, 123 middle-aged Taiwanese (KCIS No.21).

J Clin Periodontol. 2009;36:372-9.

目的：2型糖尿病と歯周病の関連を検討する。

研究デザイン：横断研究

研究施設：台湾の大学病院

対象患者：2003から2006年 台湾基隆市地域方式統合健診受診者

空腹時血糖値126mg/dL以上の集団 (316名)

126mg/dL未満の集団 (11,807名)

暴露要因：糖尿病

主要評価項目：CPI

結果：35～44歳の2型糖尿病患者では歯周病有病率が10%以上高く、歯周病リスクに対する調整オッズ比は1.34であった。

結論：2型糖尿病は歯周病有病率を上昇させる。
(レベル4)

4) Kaur G, Holtfreter B, Rathmann W, Schwahn C, Wallaschofski H, Schipf S, Nauck M, Kocher T.

Association between type 1 and type 2 diabetes with periodontal disease and tooth loss.

J Clin Periodontol. 2009;36:765-74.

目的：1型2型糖尿病患者の有病率、歯周病の広がり、歯の喪失を非糖尿病患者と比較する。

研究デザイン：横断研究

研究施設：ドイツ大学病院

対象患者：1型糖尿病患者 145名 20～59歳

年齢をマッチさせた非糖尿病患者 2,647名

2型糖尿病患者 182名 50～81歳

年齢をマッチさせた非糖尿病患者 1,314名

暴露要因：糖尿病

主要評価項目：PPD、アタッチメントレベル、喪失歯数

結果：1型2型ともに歯周病の重症度と歯の喪失が健常者に比べ高かった。しかし、2型糖尿病患者では60～69歳でしかアタッチメントレベルと正の相関が認められなかった。1型糖尿病では40～49歳と50～59歳で歯の喪失が顕著であったのに対し、2型糖尿病では女性糖尿病患者のほうが女性健常者に比べ有意に歯の喪失が認められた。

結論：1型2型糖尿病はともに歯周病の重症度と歯の喪失を増加させる。
(レベル4)

Q

2

糖尿病は歯周病を悪化させますか？

A

血糖コントロール不良の糖尿病は歯周病を悪化させる。(レベル 2)

背景・目的：

糖尿病は、インスリン作用の不足による慢性高血糖を主徴とした、種々の代謝障害を生じる症候群で、網膜症、腎症、神経障害などを合併することがある。口腔内領域では、糖尿病患者に歯周病が高頻度にみられることから、歯周病は糖尿病の合併症と認識されてきている。そこで、糖尿病患者における血糖コントロール状態と歯周病の進行について検討を行った。

解説：

糖尿病患者の歯周病の状態を調査した研究の中から、糖尿病の罹患期間と歯周病の関係、血糖コントロールの状態と歯周病の関係に注目して検索した。

糖尿病の罹患期間と歯周病の関係を調べた横断研究では、1型および2型糖尿病の罹患期間が5年を超えるとアタッチメントロスが大きく、歯周病が悪化することが示されている^{1, 2)}。また、歯周病原細菌である *Porphyromonas gingivalis* に対する血清 IgG 抗体価と1型糖尿病罹患期間が、歯周炎の進行度と強い相関があることが報告されている³⁾。糖尿病患者における歯周病進行に関する縦断研究では、1型糖尿病患者は、非糖尿病患者と比較して、5年後のアタッチメントロスが大きいこと、2型糖尿病患者は、非糖尿病患者と比較して、2年後の歯槽骨吸収が高いことが報告されている^{4, 5)}。ドイツで行われた非糖尿病被験者、1型および2型糖尿病患者を対象とした前向き研究においては、血糖コントロールが不良な1型および2型糖尿病群 (HbA1c > 7.0%) は非糖尿病群と比べて5年後のアタッチメントロスと歯の喪失リスクの増大に関連していたが、血糖コントロールが良好な1型および2型糖尿病群 (HbA1c ≤ 7.0%) ではそのような関連が認められなかったことが示されている⁶⁾。また、メンテナンス期における歯周炎の進行に関する研究では、血糖コントロールが不良な2型糖尿病患者 (HbA1c ≥ 6.5%) では、非糖尿病患者や血糖コントロールが良好な2型糖尿病患者 (HbA1c < 6.5%) と比較して、歯周炎が進行し、歯の喪失の割合が高いことが報告されている⁷⁾。

血糖コントロールの状態と歯周病の関係を調べた研究では、血糖コントロールが極めて不良な2型糖尿病患者 (HbA1c ≥ 9%) は、非糖尿病患者や HbA1c < 9% の2型糖尿病患者と比較して歯槽骨吸収のリスクがより高いことが示されている⁸⁾。ほかにも、血糖コントロールが極めて不良な2型糖尿病患者 (HbA1c > 9%) は、非糖尿病患者に比べて歯周炎のリスクは2.9倍であるが、HbA1c ≤ 9% では、非糖尿病患者と比較して進行した歯周炎が多い傾向はあるものの、そのリスクに統計学的に有意な差はなかったとの報告がある⁹⁾。1型糖尿病の血糖コントロールに関しても、血糖コントロールの不良な糖尿病患者では、血糖コントロールのよい患者に比べ、歯槽骨吸収がより多いことが報告されている^{10, 11)}。メタアナリシスによる解析では、糖尿病患者では非糖尿病患者と比較して歯周組織の状態が悪化していることが示されている¹²⁾。特に2型糖尿病は歯周炎の危険因子となる結果が得られている¹³⁾。

以上のことから、血糖コントロール不良の糖尿病は歯周病の進行に関与し、歯周病を悪化させると判断される。この歯周病の悪化につながる血糖コントロールのレベルとしては、

HbA1c が 6.5 ~ 7.0% あたりから歯周病を悪化させるリスクが高くなり、HbA1c が 9% を超えると歯周病悪化の十分なリスク因子になると推測されるが、今後十分なサンプル数による臨床研究が必要である。

文献ストラテジー：

電子検索データベースとして、PubMed を検索した。PubMed に用いた検索ストラテジーは、“Diabetes Mellitus” [Mesh Terms] AND “Periodontal Diseases” [Mesh Terms] AND “Disease Progression” [Mesh Terms] で、関連のある論文を抽出した後、その論文の参考文献についても内容の検討を行った。主要な情報として、糖尿病の状態や罹患期間と歯周病の進行を比較した研究を採取した。

Seq.	terms and strategy	hits
#1	“Diabetes Mellitus” [Mesh Terms]	305,597
#2	“Periodontal Diseases” [Mesh Terms]	69,335
#3	“Disease Progression” [Mesh Terms]	112,494
#4	#1 AND #2 AND #3 Limits : Humans	59

最終検索日 2014 年 3 月 27 日

参考文献：

1. Al-Shammari KF, Al-Ansari JM, Moussa NM, Ben-Nakhi A, Al-Arouj M, Wang HL. Association of periodontal disease severity with diabetes duration and diabetic complications in patients with type 1 diabetes mellitus. *J Int Acad Periodontol.* 2006 ; 8 : 109-14.
2. Cerda J, Vázquez de la Torre C, Malacara JM, Nava LE. Periodontal disease in non-insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM). The effect of age and time since diagnosis. *J Periodontol.* 1994 ; 65 : 991-5.
3. Takahashi K, Nishimura F, Kurihara M, Iwamoto Y, Takashiba S, Miyata T, Murayama Y. Subgingival microflora and antibody responses against periodontal bacteria of young Japanese patients with type 1 diabetes mellitus. *J Int Acad Periodontol.* 2001 ; 3 : 104-11.
4. Firatli E. The relationship between clinical periodontal status and insulin-dependent diabetes mellitus : results after 5 years. *J Periodontol.* 1997 ; 68 : 136-40.
5. Taylor GW, Burt BA, Becker MP, Genco RJ, Shlossman M, Knowler WC, Pettitt DJ. Non-insulin dependent diabetes mellitus and alveolar bone loss progression over 2 years. *J Periodontol.* 1998 ; 69 : 76-83.
6. Demmer RT, Holtfreter B, Desvarieux M, Jacobs DR Jr, Kerner W, Nauck M, Völzke H, Kocher T. 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.* 2012 ; 35 : 2036-42.
7. Costa FO, Miranda Cota LO, Pereira Lages EJ, Soares Dutra Oliveira AM, Dutra Oliveira PA, Cyrino RM, Medeiros Lorentz TC, Cortelli SC, Cortelli JR. Progression of periodontitis and tooth loss associated with glycemic control in individuals undergoing periodontal maintenance therapy : a 5-year follow-up study. *J Periodontol.* 2013 ; 84 : 595-605.
8. Taylor GW, Burt BA, Becker MP, Genco RJ, Shlossman M. Glycemic control and alveolar bone loss progression in type 2 diabetes. *Ann Periodontol.* 1998 ; 3 : 30-9.
9. 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.* 2002 ; 30 : 182-92.
10. Tervonen T, Karjalainen K, Knuutila M, Huuononen S. Alveolar bone loss in type 1 diabetic subjects. *J Clin Periodontol.* 2000 ; 27 : 567-71.
11. Seppälä B, Seppälä M, Ainamo J. A longitudinal study on insulin-dependent diabetes mellitus and periodontal disease. *J Clin Periodontol.* 1993 ; 20 : 161-5.
12. Khader YS, Dauod AS, El-Qaderi SS, Alkafajei A, Batayha WQ. Periodontal status of diabetics compared with nondiabetics : a meta-analysis. *J Diabetes Complications.* 2006 ; 20 : 59-68.
13. Chávarry NG, Vettore MV, Sansone C, Sheiham A. The relationship between diabetes mellitus and destructive periodontal disease : a meta-analysis. *Oral Health Prev Dent.* 2009 ; 7 : 107-27.

関係論文の構造化抄録：

- 1) Firatli E.
The relationship between clinical periodontal status and insulin-dependent diabetes mellitus: results after 5 years.
J Periodontol. 1997;68:136-40.

目 的：1型糖尿病が歯周病のリスクファクターになるかを検討する。
研究デザイン：前向きコホート研究
研究施設：トルコの大学病院
対象患者：1型糖尿病患者 44名、非糖尿病患者 20名
暴露要因：糖尿病
主要評価項目：プロービングポケットデプス (PPD)、アタッチメントレベル、歯肉炎指数、プラーク指数
結 果：1型糖尿病患者は健常者と比較し5年後のアタッチメントロスが大きい。
結 論：1型糖尿病はアタッチメントロスを促進する。
(レベル2)

- 2) Taylor GW, Burt BA, Becker MP, Genco RJ, Shlossman M, Knowler WC, Pettitt DJ.
Non-insulin dependent diabetes mellitus and alveolar bone loss progression over 2 years.
J Periodontol. 1998;69:76-83.

目 的：2型糖尿病が歯槽骨吸収のリスクファクターになるかを検討する。
研究デザイン：前向きコホート研究
研究施設：米国の大学病院
対象患者：ピマインディアン 362名
2型糖尿病患者 24名
非糖尿病患者 338名
暴露要因：糖尿病罹患期間
主要評価項目：歯槽骨吸収率
結 果：2型糖尿病患者は健常者と比較し、2年後の歯槽骨吸収率が高かった。
結 論：2型糖尿病は歯槽骨吸収を促進する。
(レベル2)

- 3) Taylor GW, Burt BA, Becker MP, Genco RJ, Shlossman M.
Glycemic control and alveolar bone loss progression in type 2 diabetes.
Ann Periodontol. 1998;3:30-9.

目 的：糖尿病患者における血糖コントロールが歯周病に与える影響を調べる。
研究デザイン：前向きコホート研究
研究施設：米国の大学病院

対 象 患 者：ピマインディアン 359 名
 血糖コントロールが悪い 2 型糖尿病患者 7 名
 血糖コントロールがよい 2 型糖尿病患者 14 名
 非糖尿病患者 338 名

暴 露 要 因：血糖コントロール

主要評価項目：歯槽骨吸収

結 果：血糖コントロールが悪い患者は、コントロールがよい患者や非糖尿病患者と比較して歯槽骨吸収が進行した。

結 論：血糖コントロールが悪い患者は、コントロールがよい患者や非糖尿病患者と比較して歯槽骨吸収のリスクが高い。
 (レベル 2)

4) 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. 2002;30:182-92.

目 的：2 型糖尿病患者の血糖コントロールの状態と歯周病の重症度を比較する。

研究デザイン：後ろ向きコホート研究

研 究 施 設：米国の大学病院

対 象 患 者：血糖コントロール不良 2 型糖尿病患者 170 名
 血糖コントロール良好 2 型糖尿病患者 260 名
 健常者 3,841 名

暴 露 要 因：血糖コントロール

主要評価項目：アタッチメントロス、PPD

結 果：血糖コントロール不良の 2 型糖尿病患者は非糖尿病患者と比較して歯周病の重症度は有意に高い。

結 論：2 型糖尿病の血糖コントロール不良は歯周病の重症度と関連がある。
 (レベル 3)

5) Tervonen T, Karjalainen K, Knuuttila M, Huuonen S.

Alveolar bone loss in type 1 diabetic subjects.

J Clin Periodontol. 2000;27:567-71.

目 的：1 型糖尿病の血糖コントロールの状態と歯槽骨吸収の程度を比較する。

研究デザイン：横断研究

研 究 施 設：フィンランドの大学病院

対 象 患 者：24 ~ 36 歳の 1 型糖尿病患者 35 名、健常者 10 名

暴 露 要 因：血糖コントロール

主要評価項目：臼歯部の歯槽骨吸収の割合

結 果：血糖コントロールが悪い患者ほど歯槽骨吸収度が著明である。

結 論：1型糖尿病の血糖コントロール不良は歯槽骨吸収を増加させる。
(レベル4)

6) Seppälä B, Seppälä M, Ainamo J.

A longitudinal study on insulin-dependent diabetes mellitus and periodontal disease.
J Clin Periodontol. 1993;20:161-5.

目 的：1型糖尿病の血糖コントロールの状態と歯槽骨吸収の程度を比較する。

研究デザイン：前向きコホート研究

研究施設：フィンランドの大学病院

対象患者：35～56歳の1型糖尿病患者 38名

暴露要因：血糖コントロール

主要評価項目：プラーク指数、歯肉炎指数、PPD、アタッチメントレベル、プロービング時の出血、歯肉退縮、歯槽骨吸収

結 果：血糖コントロールが悪い患者は良好な患者と比較し、アタッチメントロス、歯槽骨吸収度が大きい。

結 論：1型糖尿病の血糖コントロールは歯周病の状態に影響を与える。
(レベル2)

7) Demmer RT, Holtfreter B, Desvarieux M, Jacobs DR Jr, Kerner W, Nauck M, Völzke H, Kocher T.

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. 2012;35:2036-42.

目 的：血糖コントロールが5年後の歯周病の進行と関連するかを調べる。

研究デザイン：前向きコホート研究

研究施設：東ドイツに住む住民

対象患者：非糖尿病患者 2,280名

新規に2型糖尿病を発症した患者 79名

コントロールされた2型糖尿病患者 80名

コントロールされていない2型糖尿病患者 72名

コントロールされた1型糖尿病患者 43名

コントロールされていない2型糖尿病患者 72名

暴露要因：血糖コントロール

主要評価項目：PPD、アタッチメントロス、歯数

結 果：血糖コントロールが不良の1型および2型糖尿病は、5年後のアタッチメントロスと歯の喪失に関連していた。

結 論：1型および2型糖尿病の血糖コントロール不良は歯周病の悪化に関連する。
(レベル2)

- 8) Costa FO, Miranda Cota LO, Pereira Lages EJ, Soares Dutra Oliveira AM, Dutra Oliveira PA, Cyrino RM, Medeiros Lorentz TC, Cortelli SC, Cortelli JR.

Progression of periodontitis and tooth loss associated with glycemic control in individuals undergoing periodontal maintenance therapy: a 5-year follow-up study.

J Periodontol. 2013;84:595-605.

目 的：5年間のメンテナンス治療中における血糖状態と歯周炎の進行および歯の喪失との関係を調べる。

研究デザイン：前向きコホート研究

研 究 施 設：ブラジルの個人歯科医院

対 象 患 者：メンテナンス治療中の患者 92名

血糖コントロール不良の2型糖尿病患者 23名

血糖コントロール良好な2型糖尿病患者 23名

非糖尿病患者 46名

暴 露 要 因：血糖コントロール

主要評価項目：PPD、アタッチメントレベル、歯数

結 果：血糖コントロール不良の2型糖尿病患者では、血糖コントロール良好な2型糖尿病患者および非糖尿病患者より、歯周炎の進行と歯の喪失が高かった。

(レベル2)

Q

3

歯周病を放置すると糖尿病になりやすいですか？

A

重症の歯周病を放置すると、糖尿病が発症する、あるいは耐糖能異常を生じる可能性がある。(レベル3)

背景・目的：

重症の歯周病は慢性炎症性疾患と捉えられる。歯周病は2型糖尿病の発症リスクに影響を及ぼすことが明らかにされている。そこで、歯周病の重症度と糖尿病の発症リスク、あるいは耐糖能異常との関連性を整理しておく必要がある。

解説：

文献検索においては、糖尿病と耐糖能異常に分けて検索を行った。米国健康栄養実態調査(National Health and Nutrition Examination Survey : NHANES)の結果から歯周炎の重症度は平均17年後の糖尿病の新規発症リスクと有意に相関することが示された¹⁾。交絡因子補正後のコントロール群に対する歯周病群のオッズ比は1.50から2.26であった。一方、わが国においては5,848名の被験者を対象とした7年間の観察研究がある²⁾。ここでは、歯周病の状態で被験者群を3群に分け7年後の糖尿病の発症リスクを検討した。その結果、ベースライン時の歯周病の状態と7年後の糖尿病の発症率に有意な関連はなかったと結論づけている。ただし、歯周病がもっとも重症の群では補正後のオッズ比がコントロール群の1.28倍であり、重度歯周病と糖尿病の新規発症との間の関連性に一定の傾向は認められたと結論づけている。また、本研究はcommunity periodontal index (CPI)を指標としたもので、言うまでもなくCPI指数はtreatment needsの指標とするものであり歯周病の広がりや重症度を正確に表すものでないことから結果の解釈には注意が必要である。上記の2研究の結果の解釈の違いについては、調査期間や歯周病の評価方法の違いなどがあげられる。

一方、耐糖能異常との関連性においては、日本人を対象とした調査がヒットした。久山町研究において歯周病の重症度と耐糖能異常の関連を調べた報告である³⁾。ここではプロービングポケットデプス(PPD)を指標として、歯周病の重症度と10年後の耐糖能異常発症との関連性を解析している。結果、重度歯周病群は軽度群に比べ、10年後に耐糖能異常を生じるオッズ比が2~3倍に上昇していた。重度歯周病の存在は耐糖能異常あるいは糖尿病の発症そのものに影響を与える可能性が示唆される。この背景には長期間にわたる歯周病による炎症反応がインスリン抵抗性やインスリン分泌そのものに影響を与えた可能性が考えられる。しかしながらこれらの調査研究はすべて観察研究であり、今後、介入研究を介した歯周治療による糖尿病発症リスク抑制効果の検証が待たれる。

文献ストラテジー：

文献検索のためのデータベースとして、Medlineを用い検索した。糖尿病と耐糖能異常に分けて検索を行った。“periodontal disease”と“diabetes”もしくは“impaired glucose tolerance”ならびに“incidence”を掛け合わせ関連する論文抽出を行った。糖尿病に関してはヒッ

ト数が多かったため、あらかじめ“clinical trial”、“10 years”、“humans”でフィルターをかけ検索を行った。

糖尿病

Seq.	terms and strategy	hits
#1	“periodontal disease”	2,351
#2	“diabetes”	18,296
#3	“incidence”	79,359
#4	#1 AND #2 AND #3	15*

* これら 15 の文献のうち、歯周病が糖尿病の発症に関与することをヒトで疫学的に検証した 3 つの論文を抽出した。

耐糖能異常

Seq.	terms and strategy	hits
#1	“periodontal disease”	74,574
#2	“impaired glucose tolerance”	19,543
#3	“incidence”	1,946,514
#4	#1 AND #2 AND #3	6*

* これら 6 の文献のうち、歯周病が耐糖能異常に関与することをヒトで疫学的に検証した 3 つの論文を抽出した。

参考文献：

1. Demmer RT, Jacobs DR, Desvarieux M. Periodontal disease and incident type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2008 ; 31 : 1373-9.
2. Ide R, Hoshuyama T, Wilson D, Takahashi K, Higashi T. Periodontal disease and incident diabetes : a seven-year study. *J Dent Res*. 2011 ; 90 : 41-6.
3. 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 ; 83 : 485-90.

関係論文の構造化抄録：

1) Demmer RT, Jacobs DR, Desvarieux M.

Periodontal disease and incident type 2 diabetes.

Diabetes Care. 2008 ; 31 : 1373-9.

目 的：歯周病の重症度と 2 型糖尿病発症の関連性を調べる。

研究デザイン：後ろ向きコホート研究

研 究 施 設：米国コロンビア大学 Mailman School of Public Health

対 象 患 者：NHANES 登録 9,296 名

暴 露 要 因：歯肉炎指数、歯周ポケットの有無、歯の動揺度、DMF 指数

主要評価項目：糖尿病の新規発症率（死亡診断書、糖尿病薬物療法の自己申告、糖尿病による入院歴）

結 果：歯周病コードの上値群で糖尿病発症リスクが亢進。

結 論：ベースライン時の歯周病の存在は 2 型糖尿病発症の予知因子となる。
（レベル 3）

- 2) Ide R, Hoshuyama T, Wilson D, Takahashi K, Higashi T.
Periodontal disease and incident diabetes: a seven-year study.
J Dent Res. 2011;90:41-6.

目的：歯周病の重症度と糖尿病発症の関連性を調べる。
研究デザイン：後ろ向きコホート研究
研究施設：産業医科大学産業生態科学研究所
対象患者：日本人地方公務員 5,848名
暴露要因：CPI
主要評価項目：糖尿病の新規発症率（自己申告）
結果：歯周病コードの上昇と7年後の糖尿病発症の間に統計学的有意性はなし。
結論：重度歯周病は、傾向は認められるものの、糖尿病発症の独立したリスク
要因とはなりえない。
(レベル3)

- 3) 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;83:485-90.

目的：歯周病の重症度と耐糖能異常発症の関連性を調べる。
研究デザイン：後ろ向きコホート研究
研究施設：九州大学予防歯科学教室
対象患者：福岡県久山町在住町民 961名
暴露要因：PPD、アタッチメントロス（上顎と下顎の歯列のうち、ランダムに選択した左右いずれか）
主要評価項目：75g ブドウ糖負荷試験
結果：PPDが耐糖能異常および糖尿病発症と相関。ベースライン時耐糖能が正常で10年後に耐糖能異常を発症した被験者はPPDが有意に深いという結果であった。
結論：重度歯周病は、耐糖能異常の進行と関連する。
(レベル3)

Q

4

歯周病は血糖コントロールを悪化させますか？

A

重度の歯周病を放置すると HbA1c が悪化する可能性がある。(レベル 3)

背景・目的：

重症の歯周病は軽微な慢性炎症性疾患と捉えられる。軽微な炎症は耐糖能の悪化を促進させる。そこで、歯周病の重症度と糖尿病の進行リスク、あるいは耐糖能の悪化との関連を整理しておく必要がある。

解説：

前項、Q3 においては、歯周病の重症度と糖尿病や耐糖能異常の新規発症 (incidence) について検討した。ここでは歯周病とそれぞれの病態の悪化 (deterioration) との関連性について検索を行った。結果、歯周病の重症度が非糖尿病における HbA1c の悪化を促進することを示唆する文献がヒットした¹⁾。もとより糖尿病をすでに発症している患者において血糖コントロールが悪化すれば当然何らかの内科的な介入が行われるため、ベースライン時の歯周病の重症度を既存の糖尿病の悪化と関連づけて調査することは重大な医学的あるいは倫理的な困難を伴う。そこで非糖尿病患者において HbA1c の変化を追ったコホート研究で本 Q の課題解決とした¹⁾。本調査はドイツポメラニア地区住民 2,973 名を対象としたもので、歯周病をアタッチメントロス 5mm 以上のパーセンタイルで 4 群に群分けし、HbA1c の悪化を比較した。その結果、歯周病の重症度と HbA1c の悪化は有意な相関を示した。興味深いことにサブ解析の結果から、高感度 C- 反応性蛋白 (hs-CRP) レベルが 1.0mg/L を超える被験者において、この関連性はより顕著であったことから、歯周病による炎症反応が HbA1c の悪化に関与する可能性が考えられる。

わが国においては上記同様、治療介入の影響を省く目的で非糖尿病患者を対象として、歯周病の重症度と HbA1c の関連性を横断的に調査した研究が存在する²⁾。歯周病をなし／歯肉炎、軽度／中等度、重度の 3 群に群分けし、HbA1c との相関を解析している。交絡因子補正後、重度歯周病群は有意に HbA1c が高かったという結果を得ている。一方、後ろ向き縦断研究としては、ベースライン時の HbA1c が 6.5% 未満の 6,125 名を対象とした企業検診における縦断調査がある³⁾。本調査では、CPI コードで被験者群を 3 群に分け解析した結果、CPI コードの上昇が 5 年半後の HbA1c の悪化 (5 年半後に 6.5% 以上に悪化する確率) と有意に相関していたとするものである。ただここでは、交絡因子として体格指数 (BMI)、アルコール消費、喫煙は補正して解析しているものの、医科への受診頻度や具体的な治療などが解析に加えられていない。一般に HbA1c が 6.5% を超えた場合、治療の対象となるため、歯周病を放置する傾向のある被験者群では医科受診や治療にも消極的であり、さらに影響を及ぼし得る生活習慣も CPI コード低値群と高値群で異なっていた可能性は否定できない。このことから、歯周病が直接的に感染や炎症を介して耐糖能を悪化させるか否かについて解析しようと思うと、非糖尿病患者を対象としてより徹底した歯周病診査法を採用したほうが、信頼性が高まるかもしれない。結論から述べると、本 Q においても Q3 同様、治療介入によって HbA1c の悪化が抑制されたとの検証を行うことで、歯周病が糖尿病の悪化に関与するか否かがより明らかに

なると期待される。

文献ストラテジー：

文献検索のためのデータベースとして、Medline を用い検索した。“periodontal disease” と “diabetes” そして悪化に関しては、“deterioration” の term を用い、これらを掛け合わせ関連する論文抽出を行った。

Seq.	terms and strategy	hits
#1	“periodontal disease”	74,574
#2	“diabetes”	460,322
#3	“deterioration”	57,664
#4	#1 AND #2 AND #3	16

参考文献：

1. 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 ; 33 : 1037-43.
2. Hayashida H, Kawasaki K, Yoshimura A, Kitamura M, Furugen R, Nakazato M, Takamura N, Hara Y, Maeda T, Saito T. Relationship between periodontal status and HbA1c in non diabetics. *J Public Health Dent*. 2009 ; 69 : 204-6.
3. Morita I, Inagaki K, Nakamura F, Noguchi T, Matsubara T, Yoshii S, Sheiham A, Sabbah W. Relationship between periodontal status and levels of glycated hemoglobin. *J Dent Res*. 2012 ; 161-6.

関係論文の構造化抄録：

- 1) 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 ; 33 : 1037-43.

目 的：歯周病の重症度と HbA1c の悪化度との関連性を調べる。

研究デザイン：後ろ向きコホート研究

研 究 施 設：米国コロンビア大学 Mailman School of Public Health

対 象 患 者：東ドイツポメラニア地区住民 2,973 名

暴 露 要 因：プロービングポケットデプス、アタッチメントロス（いずれも half mouth 法）、DFT 指数、hs-CRP 値

主要評価項目：HbA1c の変化

結 果：歯周病コードの上値と HbA1c の悪化は有意に相関、hs-CRP 1mg/L 以上の群ではこの相関がより顕著。

結 論：ベースライン時の歯周病の重症度は HbA1c の悪化要因となる。とりわけ歯周炎症による影響が考えられる。

(レベル 3)

- 2) Hayashida H, Kawasaki K, Yoshimura A, Kitamura M, Furugen R, Nakazato M, Takamura N, Hara Y, Maeda T, Saito T.
Relationship between periodontal status and HbA1c in non diabetics.
J Public Health Dent. 2009;69:204-6.

目 的：非糖尿病患者において歯周病の重症度と血糖コントロールの関連性を調べる。

研究デザイン：横断研究

研究施設：長崎大学予防歯科

対象患者：長崎県離島検診参加住民で糖尿病と自己申告した者および HbA1c 6.5% 以上の者を除外した残りの被験者 135 名

暴露要因：community periodontal index (CPI)

主要評価項目：HbA1c の変化

結 果：交絡因子補正後、重度歯周病群では HbA1c が有意に上昇 ($p = 0.023$)。

結 論：重度歯周病は、HbA1c の悪化と関連する。
(レベル 4)

Q

5

歯周病を放置すると心血管病変や腎症などの糖尿病の合併症に罹りやすい、あるいはこれらを悪化させますか？

A

重症の歯周病はインスリン抵抗性を介して、あるいは炎症を介して糖尿病患者における心血管病変あるいは腎症の発症や進行に影響を与える可能性がある。(レベル 2)

解説：

軽微な慢性炎症はインスリン抵抗性を惹起する。インスリン抵抗性は、心血管病変の独立した危険要因であることがわかっている。一方、炎症反応は腎症あるいは慢性腎臓病の病因に関与するともいわれる。したがって重度歯周病によって生体に軽微な炎症が惹起されるとすれば、インスリン抵抗性や心血管病変あるいは腎症の発症や進展に影響を与える可能性は否定できない。

そこでまず歯周病とインスリン抵抗性の発現について検索を試みた。その結果、糖尿病患者に特化せず集団を対象とした、米国 NHANES の解析がヒットした¹⁾。本解析で歯周病の重症度（プロービングポケットデプス（PPD）の深化）は非糖尿病患者においてインスリン抵抗性（HOMA-IR）と相関することが報告されている。興味深いことに白血球数や hs-CRP の上昇群でなおかつ歯周病がもっとも重症であったグループでは、インスリン抵抗性が著明に惹起されていると報告している。すなわち、歯周病による炎症反応とインスリン抵抗性が強く関連していると推測される。次に糖尿病の代表的な合併症であるとともにやはり炎症の関与が指摘されている、腎症と大血管障害について検索を行った。一般に心血管障害や腎障害に関しては糖尿病そのものが重大なリスク要因であるため、多くの解析では糖尿病を除外あるいは補正して歯周病と動脈硬化や心筋梗塞、あるいは腎障害や慢性腎臓病との関連性を検討したものが多く。その中で、ピマインディアンの糖尿病有病者において重度歯周炎と心腎関連死（cardio-renal death）、あるいは顕性腎症や終末期腎臓病が関連するとして文献がヒットした^{2,3)}。ピマインディアンは遺伝的に均一な集団であるうえに、同一州内のインディアンコミュニティに居住しているため環境要因も多様性に乏しい。また、世界でもっとも高頻度に2型糖尿病を発症する民族の一つとして知られる。つまり、糖尿病の被験者を選別しその影響をそろえやすいという利点があるうえに、生活習慣病の病態に影響を及ぼし得る複雑な遺伝要因や環境要因を極力補正したうえで、歯周病の影響をみるのが可能であるため、この手の調査研究を行ううえで格好のモデル集団となる。しかしながら、それだけに結果を単純に他の人種にあてはめて考察することが可能かどうかについては、少なくとも類似の結果が他の複数のコホート集団で検証されるのを待つ必要がある。また、**Q3, 4** 同様、確定的な結論を導き出すためには介入により歯周治療の効果を確認する必要があるため、現時点で断定はできないものの、少なくとも歯周炎症—インスリン抵抗性—血管障害—心血管・腎障害の連鎖の可能性は示唆される。

文献ストラテジー：

文献検索のためのデータベースとして、Medline を用い検索した。インスリン抵抗性と腎症に分けて検索を行った。なお、動脈硬化、心血管病変、心筋梗塞などでの検索においては、糖尿病を省いての解析は存在するものの、糖尿病患者に特化して歯周病との関連性を検討した研究はヒットしなかった。“periodontal disease” と “diabetes”、そして “insulin resistance” もしくは “nephropathy” で検索を試み、最後に “incidence” を掛け合わせ関連する論文抽出を行った。“incidence” を悪化を表す “deterioration” に置き換えて検索しても、ヒットする文献はなかった。

インスリン抵抗性

Seq.	terms and strategy	hits
#1	“periodontal disease”	74,574
#2	“insulin resistance”	77,034
#3	“incidence”	1,946,514
#4	#1 AND #2 AND #3	38

腎症・心筋梗塞

Seq.	terms and strategy	hits
#1	“periodontal disease”	74,574
#2	“diabetes”	460,322
#3	“incidence”	1,946,514
#4	“nephropathy”	445,917
#5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	25

参考文献：

1. Demmer RT, Squillaro A, Papapanou PN, Rosenbaum M, Friedewald WT, Jacobs DR Jr, Desvarieux M. Periodontal infection, systemic inflammation, and insulin resistance : results from the continuous National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999-2004. *Diabetes Care*. 2012 ; 35 : 2235-42.
2. 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 ; 28 : 27-32.
3. 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 ; 30 : 306-11.

関係論文の構造化抄録：

- 1) Demmer RT, Squillaro A, Papapanou PN, Rosenbaum M, Friedewald WT, Jacobs DR Jr, Desvarieux M.
Periodontal infection, systemic inflammation, and insulin resistance : results from the continuous National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999-2004. *Diabetes Care*. 2012;35:2235-42.

目 的：歯周病の重症度とインスリン抵抗性との関連性を調べる。
研究デザイン：後ろ向きコホート研究

研究施設：米国コロンビア大学 Mailman School of Public Health

対象患者：米国 NHANES 登録者 3,616 名

暴露要因：PPD、アタッチメントロス（いずれも half mouth 法）、hs-CRP 値、空腹時血糖、インスリン値、白血球（WBC）カウント

主要評価項目：HOMA-IR

結果：PPD 1mm の深化は HOMA-IR レベル 1.04 の増加と相関。WBC カウントが 6.4×10^9 以下の被験者では歯周病所見と HOMA-IR との関連性は認められないが、 7.9×10^9 以上の群では歯周病重症群（4 群分類で最重症群）の HOMA-IR は歯周病軽度群でなおかつ WBC カウント低値群の 2.6 倍に上昇。同様に hs-CRP 3mg/L 以上の群における歯周病最重症群の HOMA-IR は hs-CRP 1mg/mL 以下でなおかつ臨床的に軽度な群の 2.22 倍まで上昇。

結論：歯周病の重症度はインスリン抵抗性と関連する。全身性に炎症が惹起されている歯周病とインスリン抵抗性が特に相関する。
(レベル 3)

- 2) 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;28:27-32.

目的：歯周病の重症度と糖尿病に関連した死亡の相関関係を調べる。

研究デザイン：前向きコホート研究

研究施設：米国 National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease

対象患者：ピマインディアンの糖尿病発症者 628 名

暴露要因：パノラマエックス線写真による歯槽骨吸収、アタッチメントロス

主要評価項目：死亡（死因）

結果：解析可能な交絡因子を補正した後の歯周病重症群の心腎死（cardio-renal death：虚血性心疾患あるいは糖尿病性腎症による死亡）のリスクは歯周病がないか中等度までの群の 3.2 倍に相当。他の死因との関連性は見当たらず。

結論：重症の歯周病は糖尿病患者における心腎死の予知因子となり得る。
(レベル 2)

- 3) 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;30:306-11.

目的：2 型糖尿病における歯周病の重症度と顕性腎症（顕性アルブミン尿）もしくは終末期腎臓病の関連性をみる。

研究デザイン：後ろ向きコホート研究

研究施設：米国 National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease

対象患者：ピマインディアンの糖尿病発症者 529 名

暴露要因：パノラマエックス線写真による歯槽骨吸収、アタッチメントロス

主要評価項目：腎機能障害（顕性腎症もしくは終末期腎臓病）の発症

結果：解析可能な交絡因子を補正した後の中等度歯周病群、重症群、無歯顎群の顕性腎症の相対リスクは歯周病がないか軽度な群のそれぞれ 2.0、2.1、2.6 倍に相当。同様に終末期腎臓病の相対リスクはそれぞれ 2.3、3.5、4.9 倍に相当。

結論：歯周病は糖尿病患者における顕性腎症もしくは終末期腎臓病の予知因子となり得る。

(レベル 3)

2

歯周治療と糖尿病

1) 歯周治療と糖尿病の状態

CQ 1 歯周治療は HbA1c の改善に有効ですか？

推奨

歯周治療によって HbA1c は統計学的に有意に 0.36%改善するというランダム化比較試験のシステマティックレビューおよびメタアナリシスがある（レベル 1）が、その効果に否定的な論文も存在する。ただし、その否定的な論文に対する反証も発表されているうえに、複数のメタアナリシスにおいて歯周治療による血糖コントロールの改善効果が支持されていることから、歯周治療が奏功する糖尿病患者群が存在すると考えられる。したがって糖尿病患者に対しては歯周治療が勧められる。（推奨度 グレード B）

背景・目的：

古くから歯周病と糖尿病の関係については文献等で示され、最近では、日本における大規模疫学調査によっても両者の双方向性が認められている¹⁾。糖尿病における歯周治療の効果については、1997年の Grossi らの報告²⁾にはじまり多くの研究がなされてきたが、その結果は一致したものではなく、前回の検索ではメタアナリシスによる統計的な有意差は示されなかった。前回の検索より5年が経過し、新たな研究報告も増えているため改めて検索を行った。

解説：

2010年の Simpson らが行ったメタアナリシスにおいて、スケーリング・ルートプレーニング（SRP）と口腔衛生指導（抗菌療法併用・非併用）は治療3～4か月後に統計学的に有意に HbA1c を 0.4%（ $p = 0.04$ ）減少させると結論している³⁾。同年に Teeuw らが行ったメタアナリシスにおいても同様の結果が出ている⁴⁾。その後、2013年にそれ以降の研究を追加して再びメタアナリシスを行った報告では、0.36%の HbA1c の改善（ $P < 0.0001$ ）を認めた⁵⁾。

Simpson らの論文では7件の論文がレビューの対象となり、そのうちメタアナリシスの解析対象となったのは3件のみであった。Teeuw らの論文では5件が対象となったが、そのうち3件は Simpson らの報告でも対象となっていた論文であった。2013年の報告では、2009年10月以降に発表された論文を Simpson らと同様の手法で選択し、合計9件の論文に関してメタアナリシスを行っている。これら9件の論文のうち、症例数が100例を超えているの

は3件であった。また、研究開始時の歯周病の状態は歯肉炎から重度歯周炎まで多岐にわたっていた。歯周病の治療はテスト群では口腔衛生指導と歯肉縁下のSRPを含み、補助療法として抗菌薬の全身投与（4件）または局所投与（1件）を含んでいた。

2013年のEngebretsonらによる475人を対象としたランダム化臨床試験では、口腔衛生指導、SRP、クロルヘキシジンの含嗽を行ったテスト群は、何も行わなかったコントロール群と比較し歯周病の病態は有意に改善されたもののHbA1cの改善は認められなかった⁶⁾。日本において278名を対象とした臨床試験では、hs-CRPレベルが500ng/mL以上の患者（2型糖尿病+中等度～重度歯周炎）群においてSRPとミノサイクリンの局所投与を行った場合、3か月後に統計学的に有意なHbA1cの改善を認めている⁷⁾。

この両者の研究結果の相違は、研究に参加した人種のほか、年齢、体格指数に認められる。年齢は日本のほうが高い（57歳 VS 66歳）が、体格指数は米国におけるものが約34～35kg/m²であるのに対し、日本では22～25kg/m²と米国における試験のほうが圧倒的に高い。米国における調査で体格指数が高値の場合、重度歯周炎により上昇するhs-CRPが肥満による炎症で相殺され、差がなくなるとの報告⁸⁾もあり、肥満による炎症が結果に影響を与えている可能性がある。さらに、Engebretsonらの論文に対しては反論が発表され、①ベースライン時の平均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の改善効果が標準（他の論文）より小さいこと、③著しい肥満状態が歯周治療による炎症の改善をマスキングしている可能性があることを理由として、論文の正当性を疑問視するレビューとなっている⁹⁾。また、治療介入群の平均プロービングポケット深さ（PPD）が3.3mmと健常域に近いことから、歯周病の重症度にも疑問が残る。

体格指数が日本人糖尿病患者と比較的近い介入研究が中国において行われている。Chenらの研究¹⁰⁾では局所麻酔下でのSRPを行い6か月間follow-upした結果、HbA1cの改善傾向を認めたものの明確な有意差は出なかったのに対し、Sunらの研究¹¹⁾では術前術後の抗菌薬投与とSRP、保存不可能歯の抜歯、フラップ手術等の包括的な歯周治療を行った結果、3か月後に0.5%ものHbA1cの統計学的に有意な改善を認めた。両者の違いは、ベースライン時における歯周病の重症度、HbA1cとhs-CRP値であり、Chenらの研究ではPPD:平均2.5mm、アタッチメントレベル:平均3.3mm、HbA1c:平均7.3%、hs-CRP:平均3mg/Lであるのに対し、Sunらのそれはそれぞれ4.5mm、4.9mm、8.7%、5.8mg/Lであった。また、Sunらはフラップ手術や抗菌薬投与など包括的歯周治療を行い歯周病の改善度やhs-CRPの低下度も高かったのに対し、Chenらの介入はSRPのみであり、歯周病の改善度は後者ほどではなかった。このことは、ベースライン時の歯周病の重症度、糖尿病の病態や全身の炎症の程度と治療による低下度、歯周治療法の違いやそれに伴う歯周治療効果がHbA1cの改善度に大きく影響する可能性があることを示している。

以上のようにメタアナリシスでHbA1cの改善は認められているものの、解析に適用された論文数が少ないこと、症例数が十分でない、研究開始時の歯周病の病態や糖尿病治療が多岐にわたり比較が困難である、歯周治療による歯周病の病態の改善状態が不明な論文もあるなどの問題点があげられている。また、抗菌薬の全身投与を併用した場合は口腔以外の感染症への影響も考慮する必要があるとの指摘もある。しかしながら、システマティックレビューや日本人、中国人を対象とした介入研究結果から、歯周治療によって糖尿病の病態が改善する患者群が存在することは事実であるといつてよいであろう。今後、合併症を含めた糖尿病の病態や全身の炎症状態、ベースライン時の歯周病の重症度、歯周治療方法などを細分化して介入研究を行い、どのような糖尿病患者にどのような歯周治療を行うと有効なのかについてさらに詳細に検証を進めることは意義がある。とりわけ、プロトコルを統一しての介入研究が望ましい。

文献検索ストラテジー：

電子検索データベースとして Medline を検索した。Medline に利用した検索ストラテジーは前回と同様、“Periodontitis”【MeSH Terms】OR “Periodontal Diseases”【MeSH Terms】AND “Diabetes Mellitus”【MeSH Terms】AND “Glycemic Control”【All Fields】OR “Glucose Tolerance”【Text Words】AND “Periodontal Therapy”【All Fields】によって文献を検索し、関連文献を収集した。主要な情報として、システマティックレビュー、ランダム化比較試験による研究を収集対象とした。

Seq.	terms and strategy	hits
#1	“Periodontitis”【MeSH Terms】OR “Periodontal Diseases”【MeSH Terms】	69,006
#2	“Diabetes Mellitus”【MeSH Terms】	303,659
#3	“Glycemic Control”【All Fields】OR “Glucose Tolerance”【Text Words】	58,311
#4	“Periodontal Therapy”【All Fields】	27,875
#5	#1 AND #2 AND #3 AND #4 Filters : Humans, English or Japanese	67

最終検索日 2014 年 2 月 5 日

参考文献：

- Morita I, Inagaki K, Nakamura F, Noguchi T, Matsubara T, Yoshii S, Nakagaki H, Mizuno K, Sheiham A, Sabban W. Relationship between periodontal status and levels of glycated hemoglobin. *J Dent Res.* 2012 ; 91 : 161-6.
- Grossi SG, Skrepcinski FB, DeCaro R, Robertson DC, Ho AW, Dunfprd RG, Genco RJ. Treatment of periodontal disease in diabetes reduces glycated hemoglobin. *J Periodontol.* 1997 ; 68 : 714-9.
- Simpson TC, Needleman I, Wild SH, Moles DR, Mills EJ. Treatment of periodontal disease for glycaemic control in people with diabetes (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 5. Art. No. : CD004714. DOI : 10. 1002/14651858. CD004714. pub2.
- Teeuw WJ, Gerdes VEA, Loos BG. Effect of periodontal treatment on glycemic control of diabetic patients. *Diabetes Care.* 2010 ; 33 : 421-7.
- Engebretson S, Kocher T. Evidence that periodontal treatment improves diabetes outcomes : a systematic review and meta-analysis. *J Periodontol.* 2013 ; 84 (4 Suppl.) : S153-63.
- Engebretson SP, Hyman LG, Michalowics BS, Schoenfeld ER, Gelato MC, Seaquist ER, Reddy MS, Lewis CE, Oates TW, Tripathy D, Katancik JA, Orlander PR, Paquette DW, Hanson NQ, Tsai MY. The effect of nonsurgical periodontal therapy of hemoglobin A1c levels in persons with type 2 diabetes and chronic periodontitis : a randomized clinical trial. *JAMA.* 2013 ; 310 : 2523-32.
- Munenaga Y, The Hiroshima Study Group, Yamashina T, Tanaka J, Nishimura F. Improvement of glycated 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.* 2013 ; 100 : 53-60.
- Slade GD, Ghezzi EM, Heiss G, Beck JD, Riche E, Offenbacher S. Relationship between periodontal disease and c-reactive protein among adults in the Atherosclerosis Risk Communities Study. *Arch Intern Med.* 2003 ; 163 : 1172-9.
- Borgnakke WS, Chapple IL, Genco RJ, Armitage G, Bartold PM, D’Aiuto F, Eke PI, Giannobile WV, Kocher T, Kornman KS, Lang NP, Madianos PN, Murakami S, Nishimura F, Offenbacher S, Preshaw PM, Rahman AU, Sanz M, Slots J, Tonetti MS, Van Dyke TE. The randomized controlled trial (RCT) published by the Journal of the American Medical Association (JAMA) on the impact of periodontal therapy on glycated hemoglobin (HbA1c) has fundamental flaws. *The J Evidance-Based Dent Pract.* 2014 ; 14 : 127-32.
- 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 ; 83 : 435-43.
- 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 : 1569-74.

関係論文の構造化抄録：

- 1) Engebretson SP, Hyman LG, Michalowics BS, Schoenfeld ER, Gelato MC, Seaquist ER, Reddy MS, Lewis CE, Oates TW, Tripathy D, Katancik JA, Orlander PR, Paquette DW, Hanson NQ, Tsai MY.
The effect of nonsurgical periodontal therapy of hemoglobin A1c levels in persons with type 2 diabetes and chronic periodontitis: a randomized clinical trial.
JAMA. 2013;310:2523-32.

目的：2型糖尿病患者に非外科的歯周治療を行い HbA1c が改善するかどうかを検討する。

研究デザイン：ランダム化比較試験

研究施設：米国 5か所のメディカルセンター

対象患者：2型糖尿病を有する歯周病患者 514名（最終475名）

暴露要因：テスト群：全顎的な SRP + 0.12%クロルヘキシジン

主要評価項目：PPD、アタッチメントレベル、プロービング時の出血、プラークスコア、HbA1c

結果：6か月後、PPDは平均0.4mmの有意な改善を認め、プロービング時の出血は19%減少したが、HbA1cは減少しなかった。

結論：2型糖尿病患者に非外科的歯周治療を行ったが、術前術後でHbA1cは変化しなかった。
(レベル1)

- 2) Munenaga Y, The Hiroshima Study Group, Yamashina T, Tanaka J, Nishimura F.
Improvement of glycated 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. 2013;100:53-60.

目的：中等度～重度歯周炎を有する2型糖尿病患者に非外科的歯周治療を行い HbA1c が改善するかどうかを検討する。

研究デザイン：非ランダム化比較試験

研究施設：日本 広島県

対象患者：中等度～重度歯周炎を有する2型糖尿病患者 278名

暴露要因：テスト群

Group A (hs-CRP > 500ng/mL)：SRP + ミノサイクリン局所投与 (1回/週、4回)

Group B (hs-CRP > 500ng/mL)：SRP

Group C (hs-CRP < 500ng/mL)：SRP + ミノサイクリン局所投与 (1回/週、4回)

Group D (hs-CRP < 500ng/mL)：SRP

主要評価項目：歯数 (10歯以上) 歯槽骨吸収度、hs-CRP、HbA1c

- 結 果：hs-CRP > 500ng/mL の患者（Group A + Group B）で治療後に Hs-CRP と HbA1c の改善が統計学的に有意に認められた。多変量解析により、抗菌薬を併用したグループのみに HbA1c の改善が認められた。
- 結 論：hs-CRP > 500ng/mL の歯周病患者において、局所抗菌薬を併用して hs-CRP を減少させる治療で HbA1c のより良好な改善が期待できる。（レベル 3）

3) 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;83:435-43.

- 目 的：2 型糖尿病患者における臨床的反応、全身的炎症性パラメーター、血糖コントロールに対する非外科的歯周治療の効果を評価する。
- 研究デザイン：ランダム化比較試験
- 研 究 施 設：中国広州省、広州市の 5 か所の糖尿病センター
- 対 象 患 者：2 型糖尿病を有する歯周病患者 134 名（最終 126 名）
- 暴 露 要 因：テスト群
Group 1：局所麻酔下での全顎的な SRP ベースライン時 + 3 か月後
Group 2：ベースライン時の歯肉縁上プロフィラキシスのみ
- 主要評価項目：PPD、アタッチメントレベル、プロービング時の出血、プラーク指数、歯肉退縮、HbA1c、hs-CRP、空腹時血糖ほか
- 結 果：6 か月後、Group 1、2 ともに歯周病の状態と hs-CRP は統計学的に有意に改善した。Group 1 において HbA1c は改善傾向を示したが統計学的な有意差は認めなかったのに対し、Group 2 では 6 か月後に有意に改善した。
- 結 論：2 型糖尿病患者に非外科的歯周治療を行った結果、歯周病の状態と hs-CRP の改善が認められた。血糖コントロールに関しては歯周治療によって改善する可能性がある。（レベル 1）

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;50:1569-74.

- 目 的：炎症性サイトカインや血糖コントロールにおける歯周治療の効果を評価し、血糖コントロールが比較的不良な 2 型糖尿病と慢性歯周炎の関係を検討する。
- 研究デザイン：ランダム化比較試験
- 研 究 施 設：中国浙江省 Zhejiang University 附属病院
- 対 象 患 者：2 型糖尿病（HbA1c 7.5%～9.5%）を有する歯周病患者 190 名（最終

- 157名)
- 暴露要因**：テスト群：口腔衛生指導, 全顎的なSRP, 術前術後における抗菌薬投与 (Tinidazole、ampicillin 3日間) 必要に応じてフラップ手術、咬合調整、保存不可能歯の抜歯
- 主要評価項目**：PPD、アタッチメントレベル、歯肉出血インデックス (GBI)、プラーク指数、HbA1c、空腹時血糖、hs-CRP、中性脂肪 (TG)
- 結果**：3か月後、テスト群において歯周病の状態、HbA1c、空腹時血糖値、hs-CRP を含めた炎症性因子の統計学的に有意な改善を認めた。
- 結論**：歯周治療は血糖コントロールが比較的不良な2型糖尿病患者のHbA1c、空腹時血糖値やインスリン抵抗性を改善する。
(レベル1)

CQ 2 血糖コントロールによって歯周病が改善しますか？**推奨**

コントロールされていない糖尿病患者では歯周病が重症化し、歯を失うリスクも高いことから、血糖コントロールを行うことは重要である。血糖コントロールが歯周病に与える影響について、血糖コントロールを行わない群をコントロールとしてランダム化比較試験を行うことは倫理的に困難である。また血糖コントロールを強化療法群と通常療法群に分けて歯周病に与える影響について検討したランダム化比較試験はいまだ報告されていない。前後比較試験においては、糖尿病治療による血糖コントロールの改善に伴い歯肉の炎症の改善がみられたが、歯周ポケットやアタッチメントレベルの改善は認められていない(レベル3)。

糖尿病治療そのものによる歯周組織の改善については報告が少なく、さらなる研究が必要である。しかし糖尿病治療による歯周組織の改善は限定的であり、原因であるプラーク細菌に対する歯周治療を行わずに、糖尿病の治療のみで歯周病の改善を期待することは推奨されない。ただし、コントロール不良の糖尿病は歯周病のリスク要因になると考えられるため、歯周治療を成功させるうえでも糖尿病管理を徹底することは必須である(推奨度 グレード B)。

背景・目的：

歯周病と糖尿病は相互に影響を及ぼすとされている。糖尿病患者は歯周病の有病率が健常者と比較して高く、より重度であることが報告されている¹⁾。しかしながら血糖コントロールが歯周病に及ぼす影響についてはほとんど報告されていない。

解説：

血糖がコントロールされている糖尿病患者とコントロール不良の糖尿病患者を比較した横断研究では、コントロールされていない患者の歯周病が有意に重度であることが報告されている^{2,3)}。1型糖尿病、2型糖尿病患者の血糖コントロールの状態が歯周病の進行に与える影響を調べた縦断研究では、コントロール不良の1型および2型糖尿病患者は健常者と比較して歯周病が有意に悪化し、歯の喪失リスクも高かった⁴⁾。糖尿病治療が歯周病の病態に与える影響については、ほとんど報告が認められないが、糖尿病治療による血糖コントロールの改善によって歯肉の炎症は改善するものの、歯周ポケットやアタッチメントレベルに有意な改善は認められないという報告がある⁵⁾。

文献検索ストラテジー：

電子検索データベースとしてPubmedを検索した。Pubmedに利用した検索ストラテジーは“Periodontitis” OR “Periodontal diseases” AND “Diabetes Mellitus” AND “Glycemic Control”によって文献を検索し、関連文献を収集した。

	Query	Items found
#4	Search ((glycemic control) AND Diabetes Mellitus) AND ((Periodontitis) OR Periodontal Diseases)	129
#3	Search glycemic control	15,640
#2	Search Diabetes Mellitus	346,843
#1	Search (Periodontitis) OR Periodontal Diseases	75,484

参考文献：

1. Taylor GW. Bidirectional interrelationships between diabetes and periodontal diseases : an epidemiologic perspective. *Ann Periodontol.* 2001 ; 6 : 99-112.
2. Tanwir F, Tariq A. Effect of glycemic control on periodontal status. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2012 ; 22 : 371-4.
3. Botero JE, Yepes FL, Roldán N, Castrillón CA, Hincapie JP, Ochoa SP, Ospina CA, Becerra MA, Jaramillo A, Gutierrez SJ, Contreras A. Tooth and periodontal clinical attachment loss are associated with hyperglycemia in patients with diabetes. *J Periodontol.* 2012 ; 83 : 1245-50.
4. Demmer RT, Holtfreter B, Desvarieux M, Jacobs DR Jr, Kemer W, Nauck M, Völzke H, Kocher T. 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.* 2012 ; 35 : 2036-42.
5. Katagiri S, Nitta H, Nagasawa T, Izumi Y, Kanazawa M, Matsuo A, Chiba H, Fukui M, Nakamura N, Oseko F, Kanamura N, Inagaki K, Noguchi T, Naruse K, Matsubara T, Miyazaki S, Miyauchi T, Ando Y, Hanada N, Inoue S. Effect of glycemic control on periodontitis in type 2 diabetic patients with periodontal disease. *J Diabetes Investig.* 2013 ; 4 : 320-5.

関係論文の構造化抄録：

- 1) Katagiri S, Nitta H, Nagasawa T, Izumi Y, Kanazawa M, Matsuo A, Chiba H, Fukui M, Nakamura N, Oseko F, Kanamura N, Inagaki K, Noguchi T, Naruse K, Matsubara T, Miyazaki S, Miyauchi T, Ando Y, Hanada N, Inoue S.

Effect of glycemic control on periodontitis in type 2 diabetic patients with periodontal disease.

J Diabetes Investig. 2013;4:320-5.

目的：2型糖尿病患者に対する糖尿病治療による血糖コントロールの改善が歯周炎に与える影響を調べる。

研究デザイン：前後比較研究

研究施設：日本の大学病院

対象患者：大学病院に通院中の2型糖尿病患者 35名

暴露要因：血糖コントロール

主要評価項目：Community periodontal index (CPI)、プロービング時の出血

結果：血糖コントロールの改善によってBOPは有意に改善したが、CPIは変わらなかった。

結 論：2型糖尿病患者において血糖コントロールの改善は歯肉の炎症を改善する。
(レベル3)

- 2) Botero JE, Yepes FL, Roldán N, Castrillón CA, Hincapie J, Ochoa S, Ospina CA, Becerra MA, Jaramillo A, Gutierrez SJ, Contreras A.

Tooth and periodontal clinical attachment loss are associated with hyperglycemia in patients with diabetes.

J Periodontol. 2012;83:1245-50.

目 的：糖尿病患者における血糖値と歯周病の臨床パラメーターの関係を調べる。

研究デザイン：横断研究

研究施設：コロンビアの大学病院

対象患者：糖尿病患者61名と糖尿病でない被験者81名

暴露要因：血糖コントロール

主要評価項目：残存歯数、アタッチメントレベル

結 果：糖尿病は歯周組織に有意に悪影響を与えていた。

(レベル4)

- 3) Demmer RT, Holtfreter B, Desvarieux M, Jacobs DR Jr, Kemer W, Nauck M, Völzke H, Kocher T.

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. 2012;35:2036-42.

目 的：糖尿病のタイプ（1型および2型）と血糖コントロールが歯周組織に与える影響を調べる。

研究デザイン：前向きコホート研究

研究施設：ドイツ、米国、フランス、ノルウェーの大学および研究所

対象患者：The Study of Health in Pomerania (SHIP)に参加した有歯顎者2,626名

暴露要因：血糖コントロール

主要評価項目：プロービングポケットデプス、アタッチメントレベル

結 果：血糖コントロールは歯の喪失とアタッチメントロスに関与していた。

(レベル2)

CQ

3

糖尿病患者に対して口腔清掃習慣を確立するような患者教育は、良好な血糖コントロールの維持に有効ですか？

推奨

良好な口腔清掃習慣は、糖尿病に関する患者の自己効力感を高め、糖尿病の発症や悪化を予防できる可能性がある。(レベル 4、推奨度 グレード B)

背景・目的：

糖尿病などの歯周病リスク因子の関与と SPT における患者コンプライアンスの低下は、歯の喪失速度を促進することや、歯周治療の効果が不十分で血糖コントロールが不良な不定期受診患者に対しては、口腔ケア (PMTC: professional mechanical tooth cleaning と口腔清掃) の強化が必要であることが提唱されている^{1, 2)}。さらに, supportive periodontal therapy (SPT) は、口腔ケア (主として歯磨き習慣) に関する患者の意識を向上させることが指摘されている³⁾。一方、歯周病とメタボリックシンドロームの共通のリスク因子として、栄養バランス、運動不足、ストレス、喫煙、飲酒に加えて口腔清掃不良があげられている⁴⁻⁶⁾。また、糖尿病患者の口腔管理は、糖尿病の管理において必要不可欠な要素と提唱されている⁷⁾。しかしながら、毎日の口腔清掃が糖尿病の血糖コントロールに果たす役割については明らかにされていない⁸⁾。糖尿病の発症や悪化を予防するために、糖尿病やその合併症の管理において、口腔の健康度を多方向から評価するためのさらなる介入研究が必要とされている⁹⁾。

解説：

歯周病と糖尿病の発症と悪化は、不良な口腔清掃習慣および生活習慣 (食事、運動、睡眠、ストレス、喫煙、飲酒) と関連している^{4, 5)}。本 CQ では、口腔清掃習慣 (主に歯磨き回数) と糖尿病の発症、悪化の関連性について、またメタボリックシンドロームと糖尿病およびその合併症のリスクマーカーの改善効果や患者意識レベルの改善効果について文献検索を行った。毎日の歯磨き回数とメタボリックシンドロームの関連性については、歯磨き回数が 1 日 1 回以下の群では、2 回以上の群と比較して、メタボリックシンドロームの発症率と有病率、および中性脂肪値と hs-CRP 値が有意に上昇していることから、歯磨き回数の増加は、メタボリックシンドロームの予防に寄与している可能性が示唆された¹⁰⁾。

糖尿病管理における歯磨き行動についての自己効力感の役割を評価した研究では、より高い自己効力感を有する患者は、自身の血糖コントロール状況を把握しており、より健康であるとともに肥満が少なかった。また、自己効力感と歯磨き習慣に加えてプラーク指数、HbA1c レベルには、強い相関性が認められた^{11, 12)}。さらに、口腔の健康行動と糖尿病の自己管理を決定づける共通の行動要因として、自己効力感の認知があげられる^{13, 14)}。このことから、2 型糖尿病患者の全身的な健康増進には、糖尿病関連の行動要因 (食事、運動、血糖モニタリング) だけでなく、口腔の健康要因にも焦点をあてる必要があることが示唆された^{11, 12)}。患者の口腔清掃行動 (歯磨き回数) と心血管病変のリスクの関連性については、1 日当たりの歯磨き回数が少ない、あるいは歯を磨かない集団では、心血管イベントのリスクが増加 (ハザード比 1.7) し、hs-CRP とフィブリノーゲンの濃度も高かった。また、自己申告の口腔清掃状況 (ブラッシング、フロッシング、プロフェッショナルケア、口腔の健康状態) と心血管病変のリスク因

子（総コレステロール、血圧）および全身の炎症マーカー（アディポネクチン、hs-CRP、フィブリノーゲン、sICAM-1）との間に有意な相関性が認められた。このことから、規則正しい歯磨き習慣は、良好な血糖コントロールの維持や糖尿病の合併症を予防するうえで、高血圧改善、禁煙、減量とともに効果的であることや、定期的な口腔清掃は、全身の健康の管理に必須な要因であることが示唆された^{15, 16)}。

以上のことから、口腔清掃習慣（歯磨き行動）は、メタボリックシンドローム、糖尿病およびその合併症を有する患者の自己効力感を高め、糖尿病の発症や悪化を予防するうえで有効である可能性がある、今後、その因果関係および医療経済効果を明らかにするための縦断的介入研究が必要である¹⁷⁾。

文献検索ストラテジー：

電子検索データベースとして Medline を検索した。Medline に用いた検索ストラテジーは、“Diabetes Mellitus” [All Fields] OR “Diabetes” [All Fields] OR “metabolic syndrome” [All Fields] AND “Periodontitis” [All Fields] OR “Periodontal Disease” [All Fields] AND “Oral hygiene” [All Fields] OR “Tooth brushing” [All Fields] OR OR “Oral Health behaviour” [All Fields] OR “Oral health care” [All Fields] OR “dental hygiene” [All Fields] AND “self-efficacy” [All Fields] OR “compliance” [All Fields] OR “self-management” [All Fields] OR “behavioural intervention” [All Fields] OR “adherence” [All Fields] で関連のある論文を抽出した後、その論文の参考文献リストについても内容を検討した。主要な情報として、口腔清掃状況と糖尿病およびその合併症のリスク要因との関連性に関する研究を収集対象とした。

Seq.	terms and strategy	hits
#1	“Diabetes Mellitus” [Mesh Terms] OR “Diabetes” [All Fields] OR “metabolic syndrome” [All Fields]	498,668
#2	“Periodontitis” [All Fields] OR “Periodontal Disease” [All Fields]	27,931
#3	“Oral hygiene” [All Fields] OR “Tooth brushing” [All Fields] OR “Oral Health Behavior” [All Fields] OR “Oral health care” [All Fields] OR “dental hygiene” [All Fields]	58,992
#4	“self-efficacy” [All Fields] OR “compliance” [All Fields] OR “self-Management” [All Fields] OR “behavioral intervention” [All Fields] OR “adherence” [All Fields]	332,283
#5	#1 AND #3 AND #4	646
#6	#1 AND #3 AND #4 Filter : Clinical trial	109
#7	#1 AND #2 AND #3 AND #4	23

最終検索日 2014 年 3 月 17 日

参考文献：

1. Matuliene G, Studer R, Lang NP, Schmidlin K, Pjetursson BE, Salvi GE, Bragger U, Zewahlen M. Significance of periodontal risk assessment in the recurrence of periodontitis and tooth loss. *J Clin Periodontol.* 2010 ; 37 : 191-9.
2. Costa FO, Miranda Costa LO, Pereira Lages EJ, Soares Dultra Oliveria AM, Dultra Oliveria PA, Cyrino RM, Medeiros Lorentz TC, Corteli SC, Corteli JR. Progression of periodontitis and tooth loss associated with glycemic control in individuals undergoing periodontal maintenance therapy : a 5-year follow-up study. *J Periodontol.* 2013 ; 84 : 595-605.
3. 日本歯周病学会編. サポートイブペリオドンタルセラピーのEBM. 歯周病の検査・診断・治療計画の指針 2008 : 40-2.

4. Zini A, Sgaan-Cohen HD, Marcenes W. Socio-economic position, smoking, and plaque. A pathway to severe chronic periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2011 ; 38 : 229-35.
5. Lages EJP, Costa FO, Lages EMB, Costa LOM, Cortelli SC, Nobre-Franco GC, Cyrino RM, Cortelli JR. Risk variables in the association between frequency of alcohol consumption and periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2012 ; 39 : 115-22.
6. Nibali L, Tatarakis N, Needleman I, Tu YK, D'Aiuto F, Rizzo M, Donos N. Association between metabolic syndrome and periodontitis : a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 ; 98 : 913-20.
7. Preshaw PW, Alba AL, Herrera D, Jepsen S, Kenstantinidis A, Makrilakis K, Taylor R. Periodontitis and diabetes : a two-way relationship. *Diabetologia.* 2012 ; 55 : 21-31.
8. Engebreston S, Kocher T. Evidence that periodontal treatment improves diabetes outcomes : a systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol.* 2013 ; 40 (Suppl.14) : S153-63.
9. Teeuw W, Slot DE, Susanto H, Gerdes VEA, Abbas F, D'Aiuto F, Kastelein JPP, Loos BG. Treatment of periodontitis improves the atherosclerotic profile : a systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol.* 2013 ; doi : 10.1111/jcpe. 12171.
10. Kobayashi Y, Niu K, Guan H, Momma H, Cui Y, Nagatomi R. Oral health behavior and metabolic syndrome and its components in adults. *J Dent Res.* 2012 ; 9 : 479-84.
11. Cinar AB, Oktay I, Schou L. Self-efficacy perspective on oral health behavior and diabetes management. *Oral Health Prev Dent.* 2012 ; 10 : 379-87.
12. Syrjala AMH, Knecht MC, Knuutila MLE. Dental self-efficacy as a determinant to oral health behavior, oral hygiene and HbA1c level among diabetic patients. *J Clin Periodontol.* 1999 ; 26 : 616-21.
13. Knecht MC, Syrjala AMH, Laukkane P, Knuutila MLE. Self-efficacy as a common variable in oral health behavior and diabetes adherence. *Eur J Oral Sci.* 1999 ; 107 : 89-96.
14. Syrjala AMH, Ylostalo P, Niskanen MC, Knuutila MLE. Relation of different measures of psychological characteristics to oral health habits, diabetes adherence and related clinical variables among diabetic patients. *Eur J Oral Sci.* 2004 ; 112 : 109-14.
15. De Oliveira C, Watt R, Hamer M. Toothbrushing, inflammation, and risk of cardiovascular disease : results from Scottish Health Survey. *BMJ.* 2010 ; 340, c2451.
16. Frisbee SJ, Chambers CB, Frisbee JC, Goodwill AG, Crout RJ. Association between dental hygiene, cardiovascular disease risk factors and systemic inflammation in rural adults. *J Dent Hygiene.* 2010 ; 84 : 177-84.
17. Eberhardt J, Grote K, Luchtefeld M, Heuer W, Schuett H, Divchev D, Scherer R, Schmitz-Streit R, Langfeldt D, Stumpp N, Staufienbiel I, Schieffer B, Stiesch M. Experimental gingivitis induces systemic inflammatory markers in young healthy individuals : a single-subject interventional study. *Plos One.* 2013 ; 8 : 2 : e55265.

関係論文の構造化抄録：

1) Kobayashi Y, Niu K, Guan H, Momma H, Cui Y, Nagatomi R.

Oral health behavior and metabolic syndrome and its components in adults.
J Dent Res. 2012;9:479-84.

目 的：毎日の歯磨き回数とメタボリックシンドロームの関連性についての評価。
研究デザイン：横断研究および非ランダム化比較試験
研 究 施 設：東北大学生体医用工学研究施設
対 象 患 者：日本人成人 925 名（縦断研究分析は、685 名）
暴 露 要 因：歯磨き回数（1 日 1 回以下、2 回、3 回以上）
主要評価項目：メタボリックシンドロームの診断指標（中心性肥満、中性脂肪（TG）、HDL コレステロール、血圧、空腹時血糖）、hs-CRP
結 果：歯磨き回数が、1 日 1 回以下の場合、メタボリックシンドロームの発症率と有病率および TG 値、hs-CRP 値が、歯磨き回数が 2 回以上の場合と比較して有意に増加した。
結 論：歯磨き回数の増加は、炎症、中性脂肪パスウェイを介したメタボリック

シンδροームの予防に寄与している可能性がある。
(レベル 3)

2) Cinar AB, Oktay I, Schou L.

Self-efficacy perspective on oral health behavior and diabetes management.
Oral Health Prev Dent. 2012;10:379-87.

目的：歯磨き行動と糖尿病管理における歯磨きについての自己効力感の役割を評価する。

研究デザイン：横断研究

研究施設：トルコの糖尿病ヘルスケアセンター外来クリニック

対象患者：2型糖尿病患者（40～70歳）60名

暴露要因：歯磨き行動。

主要評価項目：歯磨きについての自己効力感（TBSE）、歯磨き回数、HbA1cの知識、QOL、BMI、自己申告の健康と身体活動

結果：より高いTBSEを有する患者は、HbA1c値を把握しており、より健康と答え、また、肥満が少なかった。TSBEと歯磨き習慣には、強い相関性があった。

結論：2型糖尿病患者の全身的な健康増進には、糖尿病関連の行動要因（食事、運動、血糖モニタリング）だけでなく、口腔の健康要因にも焦点をあてる必要がある。

(レベル 4)

3) De Oliveira C, Watt R, Hamer M.

Toothbrushing, inflammation, and risk of cardiovascular disease: results from Scottish Health Survey.

BMJ. 2010;340, c2451.

目的：自己申告の歯磨き行動が、炎症（hs-CRP）や凝固（フィブリノーゲン）マーカーや心血管病変と関連があるかについて明らかにする。

研究デザイン：横断研究（スコットランド健康調査）

研究施設：エジンバラ情報サービス課

対象患者：スコットランド在住の一般市民 11,869名

暴露要因：歯磨き回数

主要評価項目：心血管イベント数と死亡数、炎症および凝固マーカーであるhs-CRPとフィブリノーゲン

結果：1日当たりの歯磨き回数が少ないあるいは、0回の集団では、心血管イベントのリスクが増加（ハザード比：1.7）し、hs-CRPおよびフィブリノーゲンの濃度も高かった。

結論：口腔清掃不良は、心血管病変の高いリスクレベルおよび炎症マーカーの上昇と関連があるが、その因果関係については不明である。

(レベル 4)

4) Frisbee SJ, Chambers CB, Frisbee JC, Goodwill AG, Crout RJ.

Association between dental hygiene, cardiovascular disease risk factors and systemic inflammation in rural adults.

J Dent Hygiene. 2010;84:177-84.

目 的：自己申告の口腔清掃状況と心血管疾患リスクおよび全身的炎症状態との関連性を評価する。

研究デザイン：横断研究

研 究 施 設：米国ウェストバージニア大学

対 象 患 者：18歳以上の農村住民 128名

暴 露 要 因：ブラッシング、フロッシング、口腔ケア

主要評価項目：心血管病変のリスク因子（総コレステロール、血圧）、全身炎症マーカー（アディポネクチン、hs-CRP、フィブリノーゲン、sICAM-1）

結 果：自己申告の口腔清掃状況（ブラッシング、フロッシング、プロフェッショナルケア、口腔の健康状態）と心血管病変のリスク因子および全身炎症マーカーとの間に有意な相関が認められた。また、自己申告の口腔清掃状況は、全身炎症マーカーと有意な心血管病変のリスク因子と独立した関連性を示した。

結 論：定期的な口腔ケアは、全身の健康に必須な要因であることが示唆された。（レベル4）

2) 歯周治療と薬剤

CQ 4 糖尿病患者に対する歯周治療で、スケーリング・ルートプレーニング（SRP）単独療法と比べ、抗菌療法（局所あるいは経口）の併用は有効ですか？

推奨

歯周炎を合併した糖尿病患者に対する歯周基本治療では抗菌療法の併用を考慮すべきである。とりわけ、糖尿病を合併した広汎型慢性歯周炎、あるいは重度の糖尿病関連性歯周炎や SRP で器具の到達が困難と判断される重度歯周炎症例に対しては推奨される。（レベル 1、推奨度 グレード B）

背景・目的：

歯周病患者に対する抗菌療法のこれまでの研究報告をまとめると、通常の機械的プラークコントロールに反応が良好な全身的に健康な慢性歯周炎患者に対して、抗菌療法を併用した場合の付加的効果は、あまり期待できないというのがコンセンサスである。一方、通常の治療に対する反応が不良な治療抵抗性歯周炎患者や広汎型重度歯周炎患者においては、抗菌療法の併用が有効と考えられている¹⁾。さらに、血糖コントロール不良の糖尿病により、宿主の生体防御能が低下している易感染性の歯周炎患者や動脈硬化性疾患により血管内皮機能障害を有する歯周炎患者に対しては、歯周治療の反応性を向上させるとともに、全身および他臓器への悪影響を減少させる目的で、抗菌療法の併用が推奨されている¹⁾。そこで糖尿病患者の歯周治療における抗菌療法の併用効果を臨床パラメーター改善の側面から検証した。

解説：

糖尿病患者の歯周基本治療に抗菌療法（局所および全身）を併用した場合の歯周組織の臨床パラメーター（プロービングポケット深さ：PPD、アタッチメントレベル：CAL、プロービング時の出血：BOP）の改善の有無についての文献検索を行った。抗菌薬の経口投与に関する研究報告では、2型糖尿病患者に対して、SRP とドキシサイクリン（100mg/日、14日間）を併用した2つの報告において、3～6か月間の評価では、臨床パラメーターに有意な差異は示されなかった^{2,3)}。1型糖尿病患者に対して、ドキシサイクリン（100mg/日、15日間）を併用した報告では、3か月後に深い PPD（6mm 以上）および BOP が、SRP 単独の場合と比較して有意に改善した⁴⁾。一方、抗菌効果が期待できる投与量以下の、コラゲナーゼ活性の抑制を目的とした低濃度ドキシサイクリン長期投与（40mg/日、3か月間）を行った場合、3～6か月後の評価では、臨床パラメーターは、SRP のみの場合と比較して、改善効果に有意差が認められた^{5,6)}。2型糖尿病患者に対して、24時間以内に全顎の SRP を行う one-stage full-mouth SRP（FMSRP）とアモキシシリンの経口投与を併用した場合、FMSRP のみと比較して、3か月後の臨床パラメーターの改善に有意差は認められなかった⁷⁾。さらに、メタボリックシンドローム患者に対する歯周基本治療を実施後、9か月経過時の、歯周局所の炎症（BOP）の改善は、SRP とメトロニダゾールとアモキシシリンの複合投与を併用した場合と歯肉縁上

スケーリングのみを行った場合のいずれにおいても同程度であった⁸⁾。一方で、2型糖尿病を合併した広汎型慢性歯周炎患者に対して、SRPとメトロニダゾールとアモキシシリンの複合経口投与を併用した場合、SRP単独処置の場合と比較して、臨床パラメーターの有意な改善が認められた⁹⁾。

抗菌薬の局所投与に関する研究報告では、血糖コントロール不良な2型糖尿病を合併した広汎型歯周炎患者に対するFMSRPとクロルヘキシジングルの局所投与の併用の有無による臨床パラメーターの改善効果に有意な差異は認められなかった¹⁰⁾。また、血糖コントロール不良の2型糖尿病を合併した歯周炎患者に対するSRPとミノサイクリングルの局所投与を併用した場合とSRPのみの場合とでは、臨床パラメーターの改善度合いに有意な差異は認められなかった¹¹⁾。一方、血糖コントロール良好な2型糖尿病を合併した慢性歯周炎患者に対するSRPとクラリスロマイシニングルの局所投与の併用は、SRPのみの場合と比較して、臨床パラメーターの有意な改善効果を示した¹²⁾。1型糖尿病患者に対してSRPとドキシサイクリングルの局所投与を併用した群とSRPのみの群との比較では、併用群で臨床パラメーターの有意な改善が認められた¹³⁾。

以上のエビデンスから、臨床パラメーターの改善を考慮した、糖尿病を合併した歯周炎患者に対する抗菌薬の経口および局所投与の効果については、その効果を疑問視する報告も少なからずあるものの、広汎型歯周炎に対する抗菌薬の複合経口投与やテトラサイクリン系あるいはマクロライド系薬剤の局所投与の併用がより有効であるとの報告も存在することから、糖尿病の易感染性を考慮した場合、抗菌療法の併用は、有効と考えられることから推奨度Bとした（レベル1）。今後、歯周炎の重症度や広がり（患者の選択条件）、血糖コントロール状況や被験者の体格指数（とりわけ前項の**CGI**で解説したように臨床パラメーターでなく炎症マーカーをエンドポイントとした研究においては重要となる）、局所および全身の炎症状態やインスリン抵抗性のレベルを考慮し、抗菌薬の種類も統一した同一のプロトコルによる十分なサンプルサイズでの比較研究の実施が必要である¹⁴⁾。とりわけ、抗菌薬の併用は、血糖コントロールの改善効果をアウトカムに捉えた場合にも有用であることを示唆する日本人を対象とした報告も存在するため¹⁵⁾、有効な抗菌療法の確立を目指す検討が望まれる。

文献検索ストラテジー：

電子検索データベースとして、Medlineを検索した。文献ストラテジーは、“Diabetes Mellitus” [All Fields] OR “Diabetes” [All Fields] OR “Mellitus” [All Fields] AND “Periodontitis” [All Fields] OR “Periodontal Disease” [All Fields] AND “Therapy” [All Fields] OR “Treatment” [All Fields] OR “Therapeutics” [All Fields] AND “Antibiotics” [All Fields] OR “Anti-bacterial Agents” [All Fields] OR “Anti-bacterial agents” [All Fields] OR “Antibacterial” [All Fields] で、関連のある論文を抽出した後、その論文の参考文献リストについても内容を検討した。主要な情報として、歯周非外科治療と抗菌療法（局所と全身）を併用した場合の臨床パラメーターおよび血糖のコントロールの改善効果に関する研究を収集対象とした。

Seq.	terms and strategy	hits
#1	"Diabetes Mellitus" [All Fields] OR "Diabetes" [All Fields] OR "Mellitus" [All Fields]	4,466,941
#2	"Periodontitis" [All Fields] OR "Periodontal Disease" [All Fields]	77,821
#3	"Therapy" [All Fields] OR "Treatment" [All Fields] OR "Therapeutics" [All Fields]	8,132,280
#4	"Antibiotics" [All Fields] OR "Anti-bacterial Agents" [All Fields] OR "Anti-bacterial agents" [All Fields] OR "Antibacterial" [All Fields]	628,373
#5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	117
#6	#1 AND #2 AND #3 AND #4 Filter : Humans	104
#7	#1 AND #2 AND #3 AND #4 Filter : Humans, Clinical trial	25
#8	#1 AND #2 AND #3 AND #4 Filter : Humans, Clinical Trial, Publication dates 5years	9

参考文献：

1. 日本歯周病学会編. 歯周病患者における抗菌療法の指針. 2010.
2. Grossi SG, Skrepcinski FB, DeCaro T, Robertson DC, Ho AW, Dunford RG, Genco RJ. Treatment of periodontal disease in diabetics reduces glycosylated hemoglobin. *J Periodontol.* 1997 ; 68 : 713-19.
3. O'Connell PA, Taba M, Nomizo A, Foss Freitas MC, Suaid FA, Uyemura SA, Trevisan GL, Novae AB, Souza SL, Palioto DB, Grisi MF. Effects of periodontal therapy on glycemic control and inflammatory markers. *J Periodontol.* 2008 ; 79 : 774-83.
4. Llambes F, Silverstre FJ, Hernandez-Mijares A, Guiha R, Caffesse R. Effect of non-surgical periodontal treatment with or without doxycycline on periodontium of type 1 diabetes patients. *J Clin Periodontol.* 2005 ; 32 : 915-20.
5. Gilowski L, Kondzielnik P, Wiench R, Plocica I, Strojek K, Krzeminski TF. Efficacy of short-term adjunctive subantimicrobial dose doxycycline in diabetic patients : randomized study. *Oral Disease.* 2012 ; 18 : 763-70.
6. Deo V, Gupta S, Bhongade ML, Jaiswal R. Evaluation of subantimicrobial dose doxycycline as an adjunct to scaling and root planning in chronic periodontitis patients with diabetes : a randomized placebo-controlled clinical trial. *J Contemp Dent Pract.* 2010 ; 11 : 9-16.
7. Rodrigues DC, Taba MJ, Novaes AB, Sounza SL, Grisi MF. Effect of non-surgical therapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Periodontol.* 2003 ; 74 : 1361-67.
8. Lopez NJ, Quintero A, Casanova PA, Ibieta C, Baelum V, Lopez R. Effects of periodontal therapy on systemic markers of inflammation in patients with metabolic syndrome : a controlled clinical trial. *J Periodontol.* 2012 ; 83 : 267-78.
9. Miranda TS, Feres M, Perez-Chaparro PJ, Faveri M, Figueiredo LC, Tamashiro NS, Bastos MF, Duarte PM. Metronidazole and amoxicillin as adjuncts to scaling and root planning for the treatment of type 2 diabetic subjects with periodontitis : 1-year outcomes of a randomized placebo-controlled clinical trial. *J Clin Periodontol.* 2014 ; doi : 10.1111/jcpe. 12282.
10. Santos VR, Lims JA, Mirands TS, Goncalves 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 ; 40 : 155-62.
11. 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 Invest.* 2012 ; 16 : 599-609.
12. Bajaj P, Pradeep AR, Agarwal E, Kumari M, Naik SB. Locally delivered 0.5% clarithromycin, as an adjunct to non surgical treatment in chronic periodontitis with well-controlled type 2 diabetes : a randomized controlled clinical trial. *J Invetig Clin Dent.* 2012 ; 3 : 276-83.
13. Martoreli de Lima AF, Cury CC, Palioto DB, Duro AM, da Silva RC, Wolf LF. Therapy with adjunctive doxycycline local delivery in patients with type 1 diabetes mellitus and periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2004 ; 31 : 648-53.
14. 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 ; 34 : 46-52.
15. Munenaga Y, The Hiroshima Study Group, Yamashina T, Tanaka J, Nishimura F. Improvement of glycosylated hemoglobin in Japanese subjects with type 2 diabetes by resolution of periodontal inflammation using adjunct topical antibiotics : results from the Hiroshima Study. *Diabetes Res Clin Pract.* 2013 ; 100 : 53-60.

関係論文の構造化抄録：

- 1) Santos VR, Lims JA, Mirands TS, Goncalves 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;40:155-62.

目的：広汎型慢性歯周炎（GCP）を合併した血糖コントロール不良な2型糖尿病患者に対するクロルヘキシジン（CHX）洗口を伴うフルマウスデスインフェクション（FMD）の臨床的効果を評価する。

研究デザイン：ランダム化比較試験

研究施設：ブラジルの大学病院

対象患者：GCP患者 38名

（テスト群：FMD 19名、コントロール群：FMSRP 19名）

暴露要因：FMSRP（24時間以内の全顎SRP処置）と60日間の1% CHXゲルの歯周ポケット内の投与、0.12% CHX溶液での洗口とうがい

主要評価項目：PPD、アタッチメントレベル、プロービング時の出血、空腹時血糖、HbA1c

結果：両群ともに3、6、12か月後にすべての臨床パラメーターで有意な改善が認められたが、群間では、臨床パラメーターに有意な差異は認められなかった。

結論：GCPを合併した2型糖尿病患者に対する、CHXの局所抗菌療法併用の有無によるFMSRPの治療後12か月までの歯周組織の改善効果に有意な差異は認められなかった。

（レベル1）

- 2) Bajaj P, Pradeep AR, Agarwal E, Kumari M, Naik SB.

Locally delivered 0.5% clarithromycin, as an adjunct to non surgical treatment in chronic periodontitis with well-controlled type 2 diabetes:a randomized controlled clinical trial.

J Invetig Clin Dent. 2012;3:276-83.

目的：慢性歯周炎を合併したコントロール良好な2型糖尿病患者に対するSRPと0.5%クラリスロマイシシゲル（CLM）の局所併用療法の有効性を検証する。

研究デザイン：ランダム化比較試験（二重盲検）

研究施設：インドの歯科大学病院

対象患者：慢性歯周炎を合併したコントロール良好な2型糖尿病患者 63名

暴露要因：テスト群：SRPとCLMの併用 32名

コントロール群：SRPとプラセボゲルの併用 31名

主要評価項目：PPD、アタッチメントレベル（CAL）、歯肉出血インデックス（GBI）

結 果：両群ともに治療後6か月まで臨床的パラメーターの経時的に有意な改善が認められた。患者レベルのPPD、CAL、GBIの評価において、テスト群でコントロール群に比較してより有意な減少効果を示した。

結 論：CLMの局所併用療法は、慢性歯周炎を合併した2型糖尿病患者の有効な治療選択肢と考えられる。
(レベル1)

3) 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 Invest. 2012;16:599-609.

目 的：コントロール不良の2型糖尿病を合併した歯周炎患者に対するミノサイクリン局所投与を併用した非外科治療の効果を、臨床パラメーターと炎症の生化学マーカーを用いて検討する。

研究デザイン：ランダム化比較試験

研究施設：台湾の医科大学

対象患者：28名のコントロール不良の2型糖尿病患者（残存歯が20歯以上、5mm以上のPPDを有する歯が5歯以上）

暴露要因：テスト群：14名

1週間隔4回のSRPと口腔清掃（OH）とSRP終了後1か月後にミノサイクリンゲルの歯周ポケット内局所投与（1週間隔で4回連続投与）

コントロール群：14名

SRPとOH

主要評価項目：PPD、アタッチメントレベル（CAL）、プロービング時の出血（BOP）、IL-6（GCF中）、hs-CRP、HbA1c、sRAGE

結 果：治療後6か月において、両群で臨床パラメーター（PPD、CAL、BOP）とsRAGE、hs-CRPにおいて有意な減少を示した。

結 論：両群ともに、臨床パラメーターは改善したが群間に差は認められなかった。なお、炎症マーカーについては血中濃度が通常報告されている値を大きく逸脱しているため結論づけることは困難である。
(レベル1)

4) Lopez NJ, Quintero A, Casanova PA, Ibieta C, Baelum V, Lopez R.

Effects of periodontal therapy on systemic markers of inflammation in patients with metabolic syndrome: a controlled clinical trial.

J Periodontol. 2012;83:267-78.

目 的：メタボリックシンドローム患者の歯周治療が、hs-CRPやフィブリノーゲンレベルを減少させ、心血管病のリスクの減少に寄与し得るかについて明らかにする。

研究デザイン：ランダム化比較試験（二重盲検）

研究施設：チリの歯科センターと公衆健康センター

対象患者：歯周炎を合併したメタボリックシンドローム患者 165名（35～65歳、男性46名、女性119名、テスト群：82名、コントロール群：83名）

暴露要因：テスト群：

プラークコントロール+SRP+経口抗菌療法（メトロニダゾールとアモキシシリンの複合投与をSRP前7日間）

コントロール群：

プラークコントロール+歯肉縁上スケーリング+プラセボ薬の投与

主要評価項目：歯周組織臨床パラメーター：

PPD、アタッチメントレベル、プロービング時の出血

心血管病リスクマーカー：

hs-CRP、フィブリノーゲン

結果：両群ともに、臨床パラメーターは、治療後3か月に有意に減少し、12か月まで、ベースライン時より低い値を維持した。臨床パラメーターの改善度は、テスト群でより著明であった。hs-CRPレベルは、両群ともに、9、12か月に有意に低い値を示したが、両群間で有意な差異は認められなかった。フィブリノーゲンレベルは、6、12か月にテスト群で有意に減少したが、コントロール群では、有意な減少は認められなかった。

結論：SRPと経口抗菌療法を併用した場合および縁上スケーリングを行った場合のいずれにおいても、メタボリックシンドローム患者のhs-CRPレベルは、治療後9か月以降に、有意に減少した。ただし、一般に急性炎症マーカーであるhs-CRPが9か月後に低下したことは歯周治療の直接的効果によるものではない可能性もあるので結果の解釈には注意が必要である。（レベル1）

5) Miranda TS, Feres M, Perez-Chaparro PJ, Faveri M, Figueiredo LC, Tamashiro NS, Bastos MF, Duarte PM.

Metronidazole and amoxicillin as adjuncts to scaling and root planning for the treatment of type 2 diabetic subjects with periodontitis: 1-year outcomes of a randomized placebo-controlled clinical trial.

J Clin Periodontol. 2014; doi: 10.1111/jcpe. 12282.

目的：2型糖尿病を合併した広汎型慢性歯周炎患者に対するSRPと経口抗菌療法の併用が、臨床および細菌学的パラメーターを改善されるか否かについて明らかにする。

研究デザイン：ランダム化比較試験（二重盲検）

研究施設：ブラジルグアルホス歯周病クリニック

対象患者：35歳以上の2型糖尿病（HbA1c 6.5～11%）を合併した広汎型慢性歯周炎患者（15歯以上残存）58名（男性30名、女性28名）

テスト群、コントロール群 各29名

暴露要因：テスト群：

SRP+経口抗菌療法（メトロニダゾールとアモキシシリンの複合投与

- を SRP 開始時から 14 日間服用)
- コントロール群：
SRP + プラセボ薬を同様に服用
- 主要評価項目：プライマリーアウトカム：
PPD 5mm 以上の平均部位数
- セカンダリーアウトカム：
多因子リスク評価での軽度、中度、高度リスク患者数、PPD、アタッチメントレベル：CAL の変化、PPD 5、6mm 以上の部位数の変化、平均 PPD、CAL、プラークコントロールレコード：PCR、歯肉炎指数：GI、プロービング時の出血：BOP
- 結 果：テスト群では、平均 PPD、CAL と PPD 5mm 以上の部位数、PPD 5mm 以上の PPD を 9 部位以上有する患者数が、1 年後に有意に減少した。また、レッドコンプレックス菌群、*Eubacterium nodatum*、*Prevotella intermedia* のレベルも 1 年後に有意に減少した。
- 結 論：2 型糖尿病を合併した広汎型慢性歯周炎患者において、SRP 後の臨床および細菌学的効果は、メトロニダゾールとアモキシシリンの経口投与の併用により、有意に増強された。
(レベル 1)

3) 歯周基本治療

CQ 5 糖尿病患者に歯周基本治療を行う際、菌血症に対する対処が必要ですか？

推奨

歯周基本治療で行うスケーリング・ルートプレーニング（SRP）のみならず、プローブを用いた歯周組織検査やブラッシングなどの機械的プラークコントロールによっても菌血症が生じる。しかし、菌血症の発生は短時間で、また侵襲の程度も極めて軽微であり、糖尿病を悪化させる可能性は低い（レベル3）。糖尿病患者において健常者と比べて口腔由来の菌血症の発生頻度、程度が増すという報告はなく、歯周組織における炎症の軽減によるメリットのほうが大きいと考えられるため、特に菌血症に対する対処は必要でない。（推奨度 グレードC）

背景・目的：

歯周基本治療は口腔内からの可及的な原因除去を目指した治療で、すべての患者に実施することが求められ、その成否は引き続いて行われる歯周治療の効果にも大きな影響を及ぼす。しかしSRPは、組織に外傷を与えるものであり、抜歯の場合と同様に体内への細菌侵入を引き起こすことが知られている。このような細菌侵入はSRPのみならず、プロービングなどの歯周組織検査や日常のブラッシングによっても生じ、一時的な菌血症が発生することが報告されている。歯周組織を含む口腔に由来する菌血症は、病巣感染（focal infection）の原因として、とりわけ易感染性患者で問題視されてきた。免疫機能低下、局所の創傷治癒遅延や出血時間延長を伴う糖尿病患者においても、その病態悪化や合併症発症につながる可能性が懸念されている。

解説：

歯周治療中のSRPや歯肉縁上スケーリングのみならず、プローブを用いた歯周組織検査でも歯周組織への細菌侵入を引き起こし、血中エンドトキシン量が増加し、菌血症を発生させる¹⁻⁴⁾（レベル4）。さらにブラッシングや歯間ブラシなどを用いた機械的口腔清掃や咀嚼などの日常的活動によっても、同様に菌血症が生じることが報告されている^{5,6)}（レベル4）。歯科治療により発生する菌血症は、その頻度や程度、持続期間においてブラッシングや咀嚼などの日常的活動によるものと臨床上の差異がないとしている。また歯科治療による菌血症の場合、検出細菌量は血液1mLあたり 10^4 colony forming unit (CFU) 以下であり、発生後10～30分程度で急速に減少することから、生体の侵襲の程度も低く一過性のものと考えられている。しかし、スケーリングによる菌血症は、歯周炎患者において歯肉炎患者や健常者と比較して発生頻度が有意に高く、検出細菌数も歯肉炎指数、プラーク指数およびプロービング時の出血陽性部位数と正の相関を示すことが報告されており、歯周炎症の進行が菌血症発症のリスクを増す可能性がある⁷⁾（レベル4）。したがって、適切な歯周基本治療を実施して歯

肉の炎症を軽減するとともに、良好な口腔清掃状態を維持することは、結果的に口腔に由来する菌血症の予防につながると考えられる。

糖尿病の場合、易感染性や創傷治癒遅延を伴いやすい。宿主の免疫機能においても白血球の遊走能や活性酸素産生能の低下をきたすことが知られており、血糖値が高ければ菌血症の頻度も増加するため、細菌性心内膜炎などの合併症に留意する必要がある。しかしながら、糖尿病患者において、口腔に由来する菌血症の発症リスクが健常者と比べて有意に高くなるという根拠は見当たらなかった。2型糖尿病患者を対象とした横断研究では、尿路感染以外のリスクは、非糖尿病患者の菌血症と比較して有意な差がなく、治療結果についても両者に差はないことが報告されている⁸⁾。

したがって、健常人の場合、歯周基本治療により一過性の菌血症が発症するが、その程度や有害事象についての高いレベルのエビデンスはない。特にコントロール不良と思われる糖尿病患者については医師の判断を仰ぐ必要があるものの、糖尿病患者においても歯周組織の炎症を軽減することは、菌血症の発症に関してはデメリットよりもメリットが上回ると考えられるため、歯周基本治療を実施することが推奨される。ただし、不必要な菌血症を避ける意味でも血糖コントロールを良好に保つことは肝要である。特にコントロール不良で炎症症状が顕著なため外科処置に準じるような侵襲が想定される場合においては、後述の **CQ8** を参照されたい。

文献検索ストラテジー：

電子検索データベースとして Medline および医中誌を検索した。Medline に用いたストラテジーは、“Periodontal Disease” [Mesh] AND “Diabetes Mellitus” [Mesh] AND “Bacteremia” [Mesh] を用いて関連する論文を抽出した後、その論文の参考文献リストについても内容の検討を行った。医中誌については、“菌血症” AND “糖尿病” のシソーラスを用いて検索を行った。今回の検索では、前回から新たに7つの論文が抽出されたが、いずれもこれまでの概念を覆すようなものではなかった。また、さらにいくつか項目を変更して検索を試みたが有用なものは認めなかった。

Seq.	terms and strategy	hits
#1	“Periodontal Disease” [Mesh]	69,325
#2	“Diabetes Mellitus” [Mesh]	305,512
#3	“Bacteremia” [Mesh]	20,664
#4	#1 AND #2 AND #3	7

最終検索日 2014 年 1 月 20 日

参考文献：

1. Kinane DF, Riggio MP, Walker KF, MacKenzie D, Shearer B. Bacteraemia following periodontal procedures. *J Clin Periodontol.* 2005 ; 32 : 708-13.
2. Lafaurie GI, Mayorga-Fayad I, Torres MF, Castillo DM, Aya MR, Baron A, Hurtado PA. Periodontopathic microorganisms in peripheral blood after scaling and root planning. *J Clin Periodontol.* 2007 ; 34 : 873-9.
3. Wahaidi VY, Kowolik MJ, Eckert GJ, Galli DM. Endotoxemia and the host systemic response during experimental gingivitis. *J Clin Periodontol.* 2011 ; 38 : 412-7.
4. Eberhand J, Grote K, Luchtefeld M, Heuer W, Schuett H, Divchev D, Scherer R, Schmitz-Streit R, Langfeldt D, Stumpp N, Staufienbiel I, Schieffer B, Stiesch M. Experimental gingivitis induces systemic inflammatory markers in young healthy individuals : a single-subject interventional study. *PLoS One.* 2013 ; 8 (2). E55265.
5. Lockhart PB, Brennan MT, Sasser HC, Fox PC, Paster BJ, Bahrani-Mougeot FK. Bacteremia associated with toothbrushing and dental extraction. *Circulation.* 2008 ; 117 : 3118-25.

6. Geets SO, Nsy M, De MP, Charpentier J, Albert A, Legrand V, Rompen EH. Systemic release of endotoxins induced by gentle mastication : association with periodontitis severity. J Periodontol. 2002 ; 73 : 73-8.
7. Forner L, Larsen T, Killian M, Holmstrup P. Incidence of bacteremia after chewing tooth brushing and scaling in individuals with periodontal inflammation. J Clin Periodontol. 2006 ; 33 : 401-7.
8. Leibovici L, Samra Z, Konisberger H, Kalter-Leibovici O, Pitik SD, Drucker M. Bacteremia in adult diabetes patients. Diabetes Care. 1991 ; 14 : 89-94.

関係論文の構造化抄録：

- 1) Kinane DF, Riggio MP, Walker KF, MacKenzie D, Shearer B.

Bacteraemia following periodontal procedures.

J Clin Periodontol. 2005;32:708-13.

目的：プロービング後、ブラッシング後、全顎の超音波スケーリング後の血中の菌を測定する。

研究デザイン：前後比較研究

研究施設：アメリカの大学病院

対象患者：未治療の歯周病を有する患者 30名

暴露要因：プロービング、ブラッシング、超音波スケーリング

主要評価項目：施術直後の静脈血中の細菌

結果：培養法ではプロービング後に20%、ブラッシング後に3%、超音波スケーリング後では13%に口腔由来細菌が検出され、ポリメラーゼ連鎖反応ではそれぞれ16%、13%、23%が菌血症とされた。

結論：歯周病の各種処置によって菌血症が生じるが、その頻度は従来報告されていたものより低い。

(レベル3)

- 2) Lafaurie GI, Mayorga-Fayad I, Torres MF, Castillo DM, Aya MR, Baron A, Hurtado PA.

Periodontopathic microorganisms in peripheral blood after scaling and root planning.

J Clin Periodontol. 2007;34:873-9.

目的：SRPによって生じる歯周病原細菌および他の歯肉縁下の好気性、嫌気性菌の菌血症の発生頻度を調べる。

研究デザイン：前後比較研究

研究施設：コロンビアの大学病院

対象患者：42名の重度慢性歯周病と侵襲性歯周炎の患者

暴露要因：SRP

主要評価項目：SRP後の末梢血中の細菌（培養検査）

結果：SRP直後には80.9%の患者の血中から細菌が検出され、SRPから30分が経過した後も19%から細菌が検出された。もっとも頻繁に検出されたのは *Porphyromonas gingivalis* と *Micromonas micros* であった。

結論：歯周炎患者のSRPは、菌血症を生じるリスクがある。

(レベル3)

- 3) Lockhart PB, Brennan MT, Sasser HC, Fox PC, Paster BJ, Bahrani-Mougeot FK.
Bacteremia associated with toothbrushing and dental extraction.
Circulation. 2008;117:3118-25.

目的：抜歯時のアモキシシリン前投薬による菌血症予防効果をプラセボ投与群および未抜歯（ブラッシング）群との間で比較検討する。

研究デザイン：非ランダム化比較試験

研究施設：アメリカの大学病院

対象患者：アモキシシリン投与（抜歯+ Amox）群 96名
プラセボ投与（抜歯+プラセボ）群 96名
未抜歯（ブラッシング）群 96名

暴露要因：抜歯およびブラッシング

主要評価項目：静脈血中の細菌

結果：術前にはブラッシング群1名の血中に細菌検出（陽性）のみ。全6回採血の累積陽性率は、（抜歯 + Amox）群 33%、（抜歯 + プラセボ）群 60%、（ブラッシング）群 23%で、術中の陽性率（2回）は各々 33%、58%、19%。術後 20 分以内に 93%の被験者で陽性となる。プラセボ群のみは術後陽性率が有意に高い。

結論：ブラッシング実施中には、そのみで菌血症を生じる者がいるが、ブラッシング終了後直ちに血中から細菌は検出されなくなる。なお各群に 5～9%含まれる糖尿病患者とそれ以外の差異については触れられていない。（レベル 3）

- 4) Forner L, Larsen T, Killian M, Holmstrup P.
Incidence of bacteremia after chewing tooth brushing and scaling in individuals with periodontal inflammation.
J Clin Periodontol. 2006;33:401-7.

目的：歯周炎患者、歯肉炎患者および臨床的健康歯肉保有者において、咀嚼、ブラッシング、スケーリング後の菌血症の発生頻度、程度およびその細菌学的特徴を調べる。

研究デザイン：前後比較試験（非ランダム化クロスオーバー）

研究施設：デンマークの大学病院

対象患者：健常者群 20名、歯肉炎群 20名、歯周炎群 20名

暴露要因：咀嚼、ブラッシング、スケーリング

主要評価項目：静脈血中の細菌

結果：咀嚼後は歯周炎患者の 20%のみが陽性で、他の群はすべて陰性。ブラッシングでは歯周炎患者の 5%のみが陽性。スケーリングでは健常者の 10%、歯肉炎患者 20%、歯周炎患者の 75%が陽性。スケーリング後の検出細菌量は歯肉炎指数と中程度の有意の相関関係があった。

結論：歯周組織の炎症は菌血症のリスクを増加する。（レベル 3）

- 5) Leibovici L, Samra Z, Konisberger H, Kalter-Leibovici O, Pitik SD, Drucker M.
Bacteremia in adult diabetes patients.
Diabetes Care. 1991;14:89-94.

目 的：菌血症で入院した糖尿病患者の原因、細菌、合併症および治療結果を非
糖尿病の菌血症患者と比較する。

研究デザイン：横断研究

研究施設：イスラエルの大学病院

対象患者：糖尿病患者 119名、非糖尿病患者 480名

暴露要因：糖尿病の有無

主要評価項目：静脈中の細菌、死亡率、入院期間

結 果：菌血症の原因として尿路感染が糖尿病患者で有意に多い。死亡率と入院
期間については両群の間で有意差がない。

結 論：菌血症で入院した糖尿病患者の治療結果は非糖尿病患者と変わらない。
(レベル4)

4) 歯周外科治療

CQ 6 糖尿病患者に歯周外科治療等の観血的処置を行う際の血糖コントロールの目安はありますか？

推奨

糖尿病患者に歯周外科治療等の観血的処置を行う際の直接的な血糖コントロール値の基準はない。しかし、経皮冠動脈インターベンション（経皮冠動脈形成術）を行った日本人糖尿病患者における研究では、HbA1cが6.9%未満の患者は、6.9%以上の患者より治療結果は良好であった¹⁾（レベル3）。相対的に侵襲性の低い歯周外科治療ではHbA1c 6.9%前後を参考値としてよいと考えられる。（推奨度 グレードB）

背景・目的：

心臓病などの外科手術の際、糖尿病患者は術後合併症の発生頻度が高く、特にインスリン治療群では術後死亡、合併症の発症頻度が高いことが報告されている²⁻⁴⁾。また、糖尿病患者は感染症に罹りやすく、特に血糖コントロール不良患者においては感染症が遷延し、重症化しやすい⁵⁾。さらに感染時には血糖が上昇しやすく、血糖上昇は感染に対する抵抗力を減少させるため、術後合併症を予防することが重要である。そのためにも、歯周外科手術の際の血糖コントロールの指標を明確にする必要がある。

解説：

糖尿病患者における歯周外科手術後の合併症（感染症）に関するランダム化比較試験はない。日本人を対象とした後ろ向きコホート研究の結果では、冠動脈バイパス手術の場合、糖尿病患者（HbA1c平均7.1%（NGSP））では非糖尿病患者（HbA1c平均5.7%）より術後感染症が有意に多かった⁶⁾。また、前述の経皮冠動脈インターベンションの術後転帰の報告では、術前のHbA1cが6.9%以上の患者では6.9%未満の患者よりも主要心血管イベントが有意に多く発生した¹⁾。しかしながら、両報告において多変量解析を行った結果では、術前HbA1c値と主要心血管イベント等の発症との統計学的な関連性は認められなかったと報告している。その理由として、糖尿病患者は様々な合併症を有していること、術前の血糖コントロールにより病変背景などに差が生じたことなどが結果に影響したと考えられる。カナダにおける前向きコホート研究では、非糖尿病患者とHbA1c 6.5%未満の糖尿病患者間には主要合併症や感染症の発症率に差はなかったが、6.5%以上の糖尿病患者ではそれらが有意に高かったと報告している⁷⁾。さらに、経皮冠動脈インターベンションの術後転帰の追加報告では、インスリン療法は術後の心血管イベントと正の相関を認めたが、ビッグアナイド系治療薬とは負の相関を認めた⁸⁾。

日本糖尿病学会編「糖尿病専門医研修ガイドブック」では、外科手術時・ICUでの術前コントロールの目標として、空腹時血糖100～140mg/dL、もしくは食後血糖160～200mg/dLなどが数値目標として提示されている⁹⁾。また、小手術の術中管理では150～250mg/dL

を目標としている。また、術後の合併症を予防し治療結果を良好とするには術前の血糖コントロールのみならず、術中、術後の血糖コントロールも重要である。

これらの報告を参考に糖尿病患者における歯周外科治療時の血糖コントロールの基準値を導き出すとすれば、術前のHbA1cは6.9%未満、あるいは「糖尿病専門医研修ガイドブック」に従い空腹時血糖100～140mg/dL、もしくは食後血糖160～200mg/dLとなるが、歯周外科治療は冠動脈手術に比べ侵襲度が低いと予想されるので、前述の研究結果は一応の目安(セーフティライン)と考えたほうがよい。特に抜歯などの外科処置を行うメリットが歯を保存するデメリットを上回ると予想される場合はこの限りではない。ただし、そのような場合は後述の**CQ8**のように抗菌療法の強化策を施し術中の血中抗菌薬濃度を十分に上げておくなどの配慮が必要であろう。

現在、日本において合併症の発症を予防するためのHbA1cの目標値は7.0%未満(NGSP)であり、長期の治療結果を良好とするにはHbA1cが7.0%未満であることが望ましいとされている⁵⁾。また、日本糖尿病学会による「科学的根拠に基づく糖尿病治療ガイドライン2013」では、手術やう蝕、感染症などで受診する際は、糖尿病担当医師と他科の医師や歯科医師との連携の必要性を述べていることから、歯周外科手術のみならず歯周治療開始に際し、必要に応じて糖尿病担当医と良好な連携関係を築いておくことが望ましい。

文献検索ストラテジー：

電子検索データベースとして、PubMedおよび医中誌を検索した。PubMedに用いた検索ストラテジーは、(“diabetes mellitus” [MeSH Terms] OR (“diabetes” [All Fields] AND “mellitus” [All Fields]) OR “diabetes mellitus” [All Fields]) AND “postoperative complications” [MeSH Terms] OR (“postoperative” [All Fields] AND “complications” [All Fields]) OR “postoperative complications” [All Fields]) AND glycemic [All Fields] AND (“prevention and control” [Subheading] OR (“prevention” [All Fields] AND “control” [All Fields]) OR “prevention and control” [All Fields] OR “control” [All Fields] OR “control groups” [MeSH Terms] OR (“control” [All Fields] AND “groups” [All Fields]) OR “control groups” [All Fields]) AND “humans” [MeSH Terms] AND English [lang]) で、関連のある論文を抽出した後、内容の検討を行った。医中誌については、(糖尿病/TH or 糖尿病/AL) and 血糖コントロール/AL and (外科手術/TH or 手術/AL) and 比較/AL で検索を行った。主要な情報として、外科的治療を受ける糖尿病患者の術後感染症に対して血糖コントロールとの関連性を検討した研究を採取し、次いで、関連する比較研究および日本人を対象とした症例集積までを情報の収集対象とした。

Seq.	terms and strategy	hits
#1	“diabetes mellitus” [MeSH Terms] OR (“diabetes” [All Fields] AND “mellitus” [All Fields]) OR “diabetes mellitus” [All Fields]	344,671
#2	“postoperative complications” [MeSH Terms] OR “postoperative” [All Fields] AND “complications” [All Fields] OR “postoperative complications” [All Fields]	7,430
#3	glycemic [All Fields] AND “prevention and control” [Subheading] OR “prevention” [All Fields] AND “control” [All Fields] OR “prevention and control” [All Fields] OR “control” [All Fields] OR “control groups” [MeSH Terms] OR (“control” [All Fields] AND “groups” [All Fields]) OR “control groups” [All Fields]	172
#4	#1 AND #2 AND #3 AND Clinical Trial [ptyp] AND “humans” [MeSH Terms] AND English [lang]	18

参考文献：

1. Ike A, Nishikawa H, Shirai K, Mori K, Kuwano T, Fukuda Y, Takamiya Y, Yanagi D, Kubota K, Tsuchiya Y, Zhang B, Miura S, Saku K. Impact of glycemic control on the clinical outcome in diabetic patients with percutaneous coronary intervention : from the FU-registry. *Circ J.* 2011 ; 75 : 791-9.
(日本語による解説 : 日内会誌. 2012 ; 101 : 504-11.)
2. Kubak C, Srinivasan AK, Grayson AD, Fabri BM, Chalmers JAC. Effect of risk-adjusted diabetes on mortality and morbidity after coronary artery bypass surgery. *Ann Thorac Surg.* 2005 ; 79 : 1570-6.
3. Luciani N, Nasso G, Gaudino M, Abbate A, Glieca F, Alessandrini F, Girola F, Santarelli F, Possati G. Coronary artery bypass grafting in type II diabetic patients : a comparison between insulin-dependent and non-insulin-dependent patients at short-and mid-term follow-up. *Ann Thorac Surg.* 2003 ; 76 : 1149-54.
4. Carson JL, Scholz PM, Chen AY, Peterson ED, Gold J, Schneider SH. Diabetes mellitus increases short-term mortality and morbidity in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *J Am Coll Cardiol.* 2002 ; 40 : 418-23.
5. 日本糖尿病学会編. 科学的根拠に基づく糖尿病治療のガイドライン 2013. -20 糖尿病と感染症, シックデイ. 2013 ; 279-86. 南江堂, 東京.
6. Minakata K, Bando K, Takanashi S, Konishi H, Miyamoto Y, Ueshima K, Sato T, Ueda Y, Okita Y, Masuda I, Okabayashi H, Yaku H, Yasuno S, Muranaka H, Kasahara M, Miyata S, Okamura Y, Nasu M, Tanemoto K, Arinaga K, Hisashi Y, Sakata R, the JMAP Study Investigators. Impact of diabetes mellitus on outcome in Japanese patients undergoing coronary artery bypass grafting. *J Cardiol.* 2012 ; 59 : 275-84.
7. Sato H, Carvalho G, Sato T, Lattermann R, Matsukawa T, Schricker T. The association of pre-operative glycemic control, intraoperative insulin sensitivity, and outcome after cardiac surgery. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 ; 95 : 4338-44.
8. Ike A, Shirai K, Nishiwaka H, Iwata A, Yahiro E, Sugihara M, Kawamura A, Uehara Y, Ahang B, Ogawa M, Mori K, Miura S, Saku K. Association between different types of hypoglycemic agents and the clinical outcome of percutaneous coronary intervention in diabetic patients : from the FU-Registry. *J Cardiol.* 2014 ; in press, doi : 10.1016/j.jjcc.2014.06.012.
9. 日本糖尿病学会編. 糖尿病専門医研修ガイドブック 改訂第6版. -15 特殊な病態における糖尿病治療. 2014 ; 361-4. 診断と治療社, 東京.

参考にしたガイドライン：

虚血性心疾患に対するバイパスグラフトと手術術式の選択ガイドライン (2011年改訂版)
Standards of Medical Care on Diabetes—2007. *Diabetes Care.* 2007 ; 30 : s4-40.
Standards of Medical Care on Diabetes—2013. *Diabetes Care.* 2007 ; 36 : s11-66.
AAACE guidelines. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for Developing a Diabetes Mellitus Comprehensive Care Plan. *Endocr Pract.* 2011 ; 17 : s2-53.

関係論文の構造化抄録：

- 1) Minakata K, Bando K, Takanashi S, Konishi H, Miyamoto Y, Ueshima K, Sato T, Ueda Y, Okita Y, Masuda I, Okabayashi H, Yaku H, Yasuno S, Muranaka H, Kasahara M, Miyata S, Okamura Y, Nasu M, Tanemoto K, Arinaga K, Hisashi Y, Sakata R, the JMAP Study Investigators.

Impact of diabetes mellitus on outcome in Japanese patients undergoing coronary artery by-pass grafting.

J Cardiol. 2012 ; 59 : 275-84.

目的：冠動脈バイパス手術を行った日本人患者の転帰における血糖コントロールの影響を検討する。

研究デザイン：後ろ向きコホート研究

研究施設：心臓外科を有する日本の14施設

対象患者：糖尿病患者 849名, 非糖尿病患者 572名

暴露要因：糖尿病の有無

主要評価項目：術後心血管イベント、感染症、死亡率

結果：術前の平均 HbA1c は糖尿病患者で 7.1%、非糖尿病患者では 5.7%であった。術後心血管イベントに両者間に有意差は認められなかったが、感染症の発症率は糖尿病患者で有意に高かった。死亡率には有意差はなかったものの、糖尿病患者のほうが高い傾向にあった。多変量解析の結果では、術前の腎機能不全が感染症や死亡のリスクファクターであった。

結論：糖尿病患者は術前の血糖コントロールが不良であり、感染症の発症率は非糖尿病患者と比較し有意に高かった。

(レベル 3)

- 2) Ike A, Nishikawa H, Shirai K, Mori K, Kuwano T, Fukuda Y, Takamiya Y, Yanagi D, Kubota K, Tsuchiya Y, Zhang B, Miura S, Saku K.

Impact of glycemic control on the clinical outcome in diabetic patients with percutaneous coronary intervention: from the FU-registry.

Circ J. 2011;75:791-9.

目的：経皮冠動脈インターベンションを行った糖尿病患者の臨床転帰に対する血糖コントロールの影響を検討する。

研究デザイン：後ろ向きコホート研究

研究施設：日本 福岡大学病院とその関連施設

対象患者：糖尿病患者

術前の HbA1c が 6.9 (NGSP) %未満 212 名

術前の HbA1c が 6.9%以上で血糖コントロール良好 182 名

(Follow-up 期間に術前より HbA1c が改善)

術前の HbA1c が 6.9%以上で血糖コントロール不良 152 名

(Follow-up 期間に術前より HbA1c が悪化または変化なし)

暴露要因：血糖コントロール

主要評価項目：術後 300 日以内の主要心血管イベント、死亡率

結果：死亡率はグループ間で有意差は認められなかった。主要心血管イベントは HbA1c が 6.9%以上の患者において有意に多かったが、血糖コントロール不良群と良好群の比較では有意差は認められなかった。しかし、多変量解析の結果では主要心血管イベントと HbA1c の状態には関連性は得られなかった。

結論：術前の HbA1c が 6.9%未満の糖尿病患者は 6.9%以上の糖尿病患者と比較して、全体的な臨床転帰が良好であった。

(レベル 3)

- 3) Sato H, Carvalho G, Sato T, Lattermann R, Matsukawa T, Schricker T.

The association of preoperative glycemic control, intraoperative insulin sensitivity, and outcome after cardiac surgery.

J Clin Endocrinol Metab. 2010;95:4338-44.

- 目的**：心臓手術時における術前血糖コントロール、術中インスリン感受性と術後有害事象の関連を評価する。
- 研究デザイン**：前向きコホート研究
- 研究施設**：カナダ McGill 大学病院
- 対象患者**：冠動脈バイパス移植術を受ける患者
非糖尿病患者 143 名
糖尿病患者で HbA1c < 6.5% 61 名
糖尿病患者で HbA1c > 6.5% 69 名
- 暴露要因**：糖尿病の有無、血糖コントロール
- 主要評価項目**：術中のインスリン感受性、術後 30 日以降の主要合併症、感染症、ICU の期間、入院期間
- 結果**：糖尿病患者において、術前の HbA1c 値は術中のインスリン感受性と有意に負の相関関係を示した。また、術前の HbA1c が 6.5% 以上の糖尿病患者は非糖尿病患者に比べて、術後の主要合併症、感染症の発生率が有意に高く、また、ICU 滞在期間や入院期間も有意に長かった。術中のインスリン感受性が低下するごとに主要合併症は増加した。
- 結論**：術前の HbA1c 値は術中のインスリン感受性を予測し、術後の治療結果に影響する可能性がある。術前の糖尿病の病態に関係なく、術中のインスリン抵抗性は術後合併症のリスクを増加する。
(レベル 3)

CQ 7**糖尿病患者の抜歯や歯周基本治療、歯周外科治療の際にワーファリンの服用は中止すべきでしょうか？****推奨**

ワーファリン服用患者に関しては、休薬によって生じる可能性のあるイベントのリスクは、服用持続によって生じる観血的処置の際の出血のリスクを上回ると推定され（レベル1）、抜歯や歯周基本治療、歯周外科治療などの際に休薬は行わないことが勧められる。（推奨度 グレードD）

背景・目的：

糖尿病患者は、循環器系の疾患のハイリスクとなるため、血圧管理はより厳格に行われ、また塞栓予防のために抗凝固剤、抗血小板剤をしばしば服用している。わが国でもっとも頻用されている抗凝固剤がワーファリン（ワルファリンカリウム）であり、服用者においては、観血的処置後の出血の延長が生じることが知られている。抗凝固剤の投与を受けている患者の抜歯については、1957年にZifferら¹⁾が抗凝固剤を継続服用している患者の抜歯を行ったところ術後の出血イベントをきたしたため、抜歯時における抗凝固剤の服用中止を推奨している。また、内視鏡治療の際や、消化管からの出血など、ワーファリン服用患者においては出血の偶発症が数多く報告されていることから、観血的な処置を行う際には、抗凝固剤の服用を中止したり、減量したりすることが治療のオプションの一つとして考えられてきた²⁾。

しかし、1963年にMarshallら³⁾は、抜歯前に抗凝固剤を休薬したところ、心筋梗塞をきたした症例を報告し、中止による塞栓症の危険性を強調している。ワーファリンは、中止時および再開時に血栓形成が亢進するリバウンド現象が報告されており²⁾、抗凝固剤中止期間中の血栓症の発症報告がしばしばみられ、重篤な疾患へと進展した症例も報告されている。

このように、抗凝固剤の投与を受けている患者の口腔内小手術の際には、血栓症の予防のために抗凝固剤の服用を継続すべきとする意見と、術後の出血イベントの回避のために抗凝固剤を減量・休薬すべきとの相反する意見があり、抗凝固剤を服用している患者に対する抜歯、あるいは歯周外科などを実施する際の明確な指針が必要とされていた。

解説：

ワーファリン服用患者は、観血的な歯科処置に際して、服用を継続しても、減量あるいは休薬しても、処置後の出血には大きな差はない。ワーファリンの服用を持続した場合でも、たいていの後出血は適切に局所の処置を施すことにより止血が可能であるため、スケーリングはもちろん、抜歯や歯周外科処置などの観血的な処置の場合も、休薬を勧めるべきではない。このことは、すでに複数のランダム化比較試験でサポートされたエビデンス（レベル2）がある。

今回の文献検索では、口腔内の小手術の際のワーファリン服薬の維持もしくは休薬を行った際の、術後の出血などの偶発症に関して実施されたランダム化比較試験は、2件抽出された。1件は、サウジアラビアの病院歯科において、抜歯を予定している抗凝固剤服用患者214名を4群（縫合なし+休薬、縫合なし+休薬せず、縫合+休薬、縫合+休薬せず）にランダムに割り付け、抜歯後の後出血と創傷の治癒を比較したところ、術後の出血と治癒には群間の差は

みられず、縫合したほうが術後の出血が多い傾向があったという結果であった⁴⁾ (レベル1)。もう1件は、抜歯を予定している抗凝固剤服用患者131名を対象にイタリアの病院歯科で行われたランダム化比較試験(前向きオープンラベル研究)で、これは抗凝固剤減量か抗凝固剤服用継続にランダム割り付け、抜歯後の後出血を評価したものである⁵⁾。その結果、減量群の15.1%に軽度の後出血が生じ、これに対して維持群の9.2%に軽度の後出血が認められ、通常抜歯時には抗凝固剤を減量する必要はないと結論づけられている(レベル1)。さらに、レベル1の規模を含むランダム化比較試験のメタ解析の結果からも、抜歯を含む歯科手術において抗凝固剤の継続は、減量や休薬と比較して臨床的に問題となる後出血の危険性が高まることはないとされている⁶⁾ (レベル1)。

これらは日本人を対象として行われた研究ではなく、抗凝固剤に対する感受性が高く、塞栓の発症率が比較的低いとされる日本人にもこの結果が適用可能かという懸念もある。このような ethnic difference の問題に関しては、日本人を調査対象とした抗凝固療法を受けている患者に対し、ワーファリン服用を維持したまま抜歯を行ったものと休薬をしたものとの比較を行った病院コホート研究(コントロールを伴うコホート研究)が5件⁷⁻¹¹⁾ 報告されており、いずれも服薬維持と休薬との間に問題となるような差違は認められていない(レベル3)ことから、同様な対処が適用できると思われる。2010年に発表された日本有病者歯科医療学会、日本口腔外科学会、日本老年歯科医学会によるガイドラインにおいても、ワーファリン服用患者で、原疾患が安定し、INR(International Normalized RatioあるいはPT(prothrombin time)-INR:プロトロンビン時間から換算される血液凝固時間の国際標準比で、標準値を1.0で示す。ワーファリンなどの服用により血液が凝固しにくくなるにつれ数値が大きくなる。)が治療域にコントロールされている患者では、ワーファリンを継続投与のまま抜歯を行っても重篤な出血性合併症は起こらないとされている¹²⁾ (レベル1)。また、歯周外科に関しても、INRが3.0以下の場合には術後の出血には差異がなかったという報告があり、抜歯のみにとどまらず、歯周外科治療に関しても、ワーファリンの服薬維持が妥当であるとの判断が推奨されている¹³⁾ (レベル4)。

以上のように、ワーファリンの服用を行っている歯周病の患者についても、抜歯に関してはINRが3.0までの患者ならば、薬剤を維持したまま抜歯が可能であると判断され、また歯周病の治療に関してはエビデンスが少ないものの、INR 3.0までは、薬剤を維持したまま治療にあたるのが可能と考えられる。しかし、抗凝固療法を受けている患者は、健常人に比して術後の止血は困難なことが多いので、可及的に外科処置時の侵襲を少なくすること、局所の止血処置を適切に行うこと、炎症性組織の除去を確実にすることなどの点に留意し、できるだけ直近のINR値を知り、事前に消炎処置を十分に施すことが必要であると考えられる。

文献検索ストラテジー：

電子検索データベースとして、Medline および医中誌を検索した。Medline に用いた検索ストラテジーは、“Anticoagulants” [MeSH Terms] OR “Anticoagulants” [Pharmacological Action] OR Anticoagulants [Text Word] AND Postoperative Haemorrhage [Text Word] OR “Postoperative Hemorrhage” [MeSH Terms] OR Postoperative Hemorrhage [Text Word] で、関連のある論文を抽出した後、その論文の参考文献リストについても内容の検討を行った。医中誌については、(抗血栓剤/TH or 抗血栓剤/AL) or (Warfarin/TH or Warfarin/AL) and (出血-術後/TH or 出血-術後/AL) and (PT = 原著論文 and ((SH = 治療的利用、治療、薬物療法、外科的療法、移植、食事療法、精神療法、放射線療法) or (治療/TI or 手術/TI)) のシソーラスを用いて検索を行った。主要な情報として、ワーファ

リン服用患者を対象として、歯科治療時にワーファリンの休薬を行ったものを行わなかったものをランダム化比較試験の手法で検討を行った研究を採取し、次いで、関連する比較研究および日本人を対象とした症例集積までを情報の収集対象とした。

Seq.	terms and strategy	hits
#1	“Anticoagulants” [MeSH Terms] OR “Anticoagulants” [Pharmacological Action] OR Anticoagulants [Text Word]	194,248
#2	“Surgical Hemostasis” [Text Word] OR “Hemostasis, Surgical” [MeSH Terms] OR “Hemostasis, Surgical” [Text Word]	16,316
#3	“Oral Haemorrhage” [Text Word] OR “Oral Hemorrhage” [MeSH Terms] OR “Oral Hemorrhage” [Text Word]	5,389
#4	“Oral hemorrhage” [All Fields]	10,542
#5	“Postoperative Haemorrhage” [Text Word] OR “Postoperative Hemorrhage” [MeSH Terms] OR “Postoperative Hemorrhage” [Text Word]	7,230
#6	“Postoperative Hemorrhage” [All Fields]	27,094
#7	“Warfarin” [MeSH Terms] OR “Warfarin” [Text Word]	20,867
#8	#1 AND #5	836
#9	#1 AND #5 AND “Clinical Trial” [Publication Type]	183

主要な情報として、ワーファリン服用患者を対象として、歯科治療時にワーファリンの休薬を行ったものを行わなかったものをランダム化比較試験の手法で検討した研究を収集し、次いで関連する比較研究および日本人を対象とした症例集積までを収集対象として参考文献を選定した。

最終検索日 2014年3月27日

参考文献：

1. Ziffer AM, Scopp IW, Beck J, Baum J, Berger AR. Profound bleeding after dental extractions during dicumarol therapy. *N Engl J Med.* 1957 ; 256 : 351-3.
2. Palareti G, Legnani C, Guazzaloca G, Frascaro M, Grauso F, De Rosa F, Fortunato G, Coccheri S. Activation of blood coagulation after abrupt of stepwise withdrawal of oral anticoagulants : a prospective study. *Thrombo Hemost.* 1994 ; 72 : 222-6.
3. Marshall J. Rebound phenomena after anticoagulant therapy in cerebrovascular disease. *Circulation.* 1963 ; 28 : 329-32.
4. Al-Mubarak S, Al-Ali N, Abou-Rass M, Al-Sohail A, Robert A, Al-Zoman K, Al-Suwyed A, Ciancio S. Evaluation of dental extractions, suturing and INR on postoperative bleeding of patients maintained on oral anticoagulant therapy. *Br Dent J.* 2007 ; 203 : E15.
5. Sacco R, Sacco M, Carpenedo M, Mannucci PM. Oral surgery in patients on oral anticoagulant therapy : a randomized comparison of different intensity targets. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2007 ; 104 : e18-21.
6. Nematullah A, Alabousi A, Blanas N, Douketis JD, Sutherland SE. Dental surgery for patients on anticoagulant therapy with warfarin : a systematic review and meta-analysis. *J Can Dent Assoc.* 2009 ; 75 : 41.
7. 井上育子, 梅本丈二, 穂山綿子, 喜久田利弘. ワルファリンカリウム服用中患者の抜歯時の服薬調整による血栓形成のリスク期間について—抜歯前後における PT-INR の検討. *有病者歯科医療.* 2006 ; 15 : 67-72.
8. 玉置盛浩, 今井裕一郎, 村上国久, 山川延宏, 青木久美子, 大儀和彦, 露木基彰, 川上哲司, 山本一彦, 桐田忠昭. 抗凝固療法施行患者における抜歯に関する臨床的検討. *日本口腔科学会雑誌* 2007 ; 56 : 46-50.
9. 岡田 崇, 二木寿子, 竹崎博嗣, 安部喜八郎, (第2報) ワーファリン服用患者の唾液潜血試験を用いた抜歯後経過に関する臨床統計的研究. *有病者歯科医療.* 2005 ; 14 : 189-99.
10. 谷口佳孝, 占部一彦, 北村龍二. 抗血小板薬服用患者の抜歯—非中断症例の検討. *大阪大学歯学雑誌.* 2005 ; 49 : 20-3.
11. 岡田 崇, 二木寿子, 竹崎博嗣, 大江健史, 安部喜八郎. ワーファリン服用患者の抜歯後出血について—後出血に影響を与える要因についての臨床統計的検討. *福岡医学雑誌.* 2004 ; 95 : 218-23.
12. 日本有病者歯科医療学会, 日本口腔外科学会, 日本老年歯科医学会. 科学的根拠に基づく抗血栓療法患者の抜歯に関するガイドライン 2010年版.
13. Morimoto Y, Niwa H, Minematsu K. Hemostatic management for periodontal treatments in patients on oral antithrombotic therapy : a retrospective study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2009 ; 108 : 889-96.

関係論文の構造化抄録：

- 1) Al-Mubar S, Al-Ali N, Abou-Rass M, Al-Sohail A, Robert A, Al-Zoman K, Al-Suwayed A, Ciancio S.

Evaluation of dental extractions, suturing and INR on postoperative bleeding of patients maintained on oral anticoagulant therapy.

Br Dent J. 2007;203:E15.

目的：抗凝固剤の服用患者の抜歯後の出血について、休薬、縫合の影響を調べる。

研究デザイン：ランダム化比較試験

研究施設：サウジアラビアの病院歯科

対象患者：抜歯を予定している抗凝固剤服用患者 214名

暴露要因：4群（縫合なし+休薬、縫合なし+休薬せず、縫合+休薬、縫合+休薬せず）

主要評価項目：抜歯後の後出血と創傷の治癒

結果：術後の出血と治癒には群間の差なし。縫合したほうが術後の出血が多い傾向があった。

結論：INR < 3.0 ならば局所の止血がしっかりしていれば休薬の必要はない。縫合はケースにより必要性を考える。縫合の必要性も軟組織の損傷の程度に依存する。

(レベル1)

- 2) Sacco R, Sacco M, Carpenedo M, Mannucci PM.

Oral surgery in patients on oral anticoagulant therapy: a randomized comparison of different intensity targets.

Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2007;104:e18-21.

目的：抗凝固剤の服用患者の口腔外科処置を休薬なしで実施可能か評価する。

研究デザイン：ランダム化比較試験（前向きオープンラベル研究）

研究施設：イタリアの病院歯科

対象患者：抜歯を予定している抗凝固剤服用患者 131名

暴露要因：抗凝固剤減量か抗凝固剤服用継続にランダム割り付け

主要評価項目：抜歯後の後出血

結果：減量群の15.1%に軽度の後出血、維持群の9.2%に軽度の後出血が認められた。

結論：通常の抜歯時に抗凝固剤を減量する必要はない。

(レベル1)

- 3) Nematullah A, Alabousi A, Blanas N, Douketis JD, Sutherland SE.

Dental surgery for patients on anticoagulant therapy with warfarin: a systematic review and meta-analysis.

J Can Dent Assoc. 2009;75:41.

- 目的：ワーファリン服用が抜歯を含む歯科小手術後の出血リスクに及ぼす影響を調べる。
- 研究デザイン：システマティックレビュー、メタアナリシス
- データソース：Medline、EMBASE、Cochrane Central Register of Controlled Trials
- 研究の選択：抜歯を含む歯科小手術後の出血について、ワーファリンを継続服用、減量あるいは休薬群で比較したランダム化比較試験を選択。
- データ抽出と質の評価：処置後の出血について、手術や輸血等が必要な生死にかかわる重大なもの、抜歯後に再来院して縫合処置等が必要な中程度のもの、その他軽微なものに分類し、複数人にて評価した。
- 主な結果：5つのRCT試験（患者合計553名）を抽出し評価した結果、ワーファリン継続服用群と減量あるいは休薬した群とにおいて、処置後の出血リスクに関連性は認められなかった。
- 結論：抜歯を含む歯科手術において、ワーファリンの継続は、減量や休薬と比較して臨床的に問題となる後出血の危険性を高めることはない。
(レベル1)

CQ 8

糖尿病患者に外科処置を行うときには、より徹底した抗菌薬投与を選択すべきでしょうか？

推奨

血糖コントロールされた糖尿病患者における歯周外科治療後の手術部位感染 (surgical site infection : SSI) のリスクは、健常者と同程度であるため、徹底した抗菌薬投与を選択する必要はない(レベル3)。しかし、血糖コントロールが不良の糖尿病患者の外科処置に際しては感染のリスクがあるため、術前、術後の抗菌薬の予防投与を行うことが望ましい。(推奨度 グレード B)

背景・目的：

糖尿病患者は、その臨床的特徴として易感染性や創傷治癒遅延が知られている。特に長期にわたる糖代謝異常による持続的な高血糖状態は、微小血管の障害やコラーゲン代謝異常、軽度の免疫不全状態を生じさせることがわかっており、一般的に外科処置時の SSI のリスクを亢進すると考えられている。

糖尿病患者（血糖値：305mg/dL）の抜歯後に、患者の深頸部にクロストリジウム菌感染症を発症した症例が報告されている¹⁾。また、血糖コントロールが不十分な糖尿病患者において、抜歯後に重篤なムコール真菌症を発症した症例が報告されている^{2, 3)}。このように糖尿病患者における抜歯などの観血的処置後の感染リスクは健常者に比べて高いと考えられるが、治療の必要上、抜歯などの外科処置を回避できない場合が存在することから、徹底した化学療法を選択すべきか否かを明確にする必要がある。

解説：

血糖コントロール不良の糖尿病患者は、細菌、結核菌、真菌に感染しやすく重症化しやすい⁴⁾。しかし、糖尿病患者の外科治療後に徹底した化学療法の必要性を示したランダム化比較試験はない。後ろ向き観察研究では、術前の HbA1c が 7% (NGSP) 未満の場合は、外科処置後の感染が有意に減少するとの報告がある⁵⁾ (レベル 3)。Supportive periodontal therapy (SPT) や歯周外科治療に際しても HbA1c が 7.0% (NGSP) 以下にコントロールされていれば、特別な配慮は必要ないことが示されている⁶⁾。一方、HbA1c 6.8% (NGSP) 以上の患者に人工膝関節全置換手術を施した場合、予防的抗菌薬を投与しても術後 1 週での白血球数、CRP 値、2 週での白血球数が有意に高値を示すことから、抗菌薬の投与期間や周術期の血糖管理の重要性が指摘されている⁷⁾。糖尿病患者の結腸切除手術後の SSI リスク因子を調べた研究では、術前より術後の徹底した血糖コントロールと術後 24 時間以内の抗菌薬投与が術後感染予防に重要であることを報告している⁸⁾ (レベル 2)。脊椎手術における術後創部感染に対する抗菌薬予防投与の効果を比較した試験で、糖尿病非合併例であれば、1 日のみの抗菌薬投与で術後感染が予防できるのに対して、糖尿病合併例であれば、手術日を含めた 3 日間の抗菌薬投与が必要であることが報告されている⁹⁾ (レベル 2)。さらに脊椎 instrumentation 手術を施した糖尿病患者のうち、タンパク尿 (定性試験) を合併したグループの SSI 感染率は、タンパク尿を合併していないグループのそれに比べ、6.28 倍高かった。両グループ間での血糖コン

トロールは、HbA1cが7.2%（NGSP）程度でいずれも有意な差を認めなかったことから、タンパク尿がSSIリスクの有意な指標になることが報告されている¹⁰⁾。

以上のことから、糖尿病患者のSSIに徹底した抗菌薬投与を選択するかどうかは患者の血糖コントロール状態〔一応の目安としてHbA1cが7%（NGSP）未満〕、合併症の状態（細小血管症や大血管症の合併による血流不全など）を見極める必要があり、術後感染予防を抗菌薬に頼るあまり無差別な過剰投与に陥らないようにしなければならない。血糖コントロールが不良で、糖尿病性合併症が出現している、あるいは現在の血糖コントロール状態は良好でも、タンパク尿などの、糖尿病によると考えられる合併症がすでに出現していれば、微小循環障害があり創傷治癒の悪いことが予想されるため、術直前および術中に抗菌薬の予防投与を徹底して行う必要がある。長期にわたる高血糖性による微小循環障害が疑われる場合は、外科処置前に糖尿病担当医師との連携、あるいは糖尿病未治療の場合、糖尿病専門医への紹介が求められる。

文献検索ストラテジー：

電子検索データベースとして、Medline および医中誌を検索した。Medline に用いた検索ストラテジーは、“Periodontal disease” [Mesh Terms] or “Surgery” [All fields] AND “Diabetes Mellitus” [Mesh Terms] AND “Infection” [Mesh Terms] or “surgical site infection” [Mesh Terms] AND “antibiotics” [Mesh Terms] で、関連のある論文を抽出した後、その論文の参考文献リストについて内容の検討を行った。さらに医中誌より“糖尿病” AND “術後感染” AND “抗菌薬” AND “比較研究” で検索した結果、54 の論文が抽出されたが、糖尿病患者のみを対象にしていないもの、術前の血糖コントロール状態や合併症について不明であったものは除外した。結果的に、10 論文が抽出された。

Seq.	terms and strategy	hits
#1	“Periodontal disease” [Mesh Terms]	69,431
#2	“Surgery” [All fields]	3446,794
#3	“Diabetes Mellitus” [Mesh Terms]	305,953
#4	“Infection” [Mesh Terms]	613,738
#5	“surgical site infection” [Mesh Terms]	27,760
#6	“antibiotics” [Mesh Terms]	260,834
#7	#1 AND #2 AND #3	38,802
#8	#1 AND #2 AND #3 AND #4	32
#9	#1 AND #2 AND #3 AND #5	4
#10	#1 AND #2 AND #3 AND #4 AND #6	9
#11	#1 AND #2 AND #3 AND #5 AND #6	0
#12	#2 AND #3 AND #4 AND #6	541
#13	#2 AND #3 AND #4 AND #5	54

最終検索日 2014 年 4 月 2 日

参考文献：

1. Nakamura S, Inui M, Nakase M, Kamei T, Higuchi Y, Goto A, Tagawa T. Clostridial deep neck infection developed after extraction of a tooth: a case report and review of the literature in Japan. *Oral Diseases*. 2002;8: 224-6.
2. Eilderton TE. Fatal postextraction cerebral mucormycosis in an unknown diabetic. *J Oral Surg*. 1974; 32: 297-300.
3. Limongelli WA, Clark MS, Saglimbene R, Baden E, Washington JA, Williams AC. Successful treatment of mucocutaneous mucormycosis after dental extractions in a patient with uncontrolled diabetes. *J Oral Surg*. 1975; 33: 705-12.
4. 羽田 勝. 『科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン 2013』の改訂のポイント. *Diabetes Journal: 糖尿病と代謝*. 2013; 41: 174-177.
5. Dronge AS, Perkal MF, Kancir S, Concato J, Aslan M, Rosenthal RA. Long-term glycemic control and postoperative infectious complications. *Archives of Surgery*. 2006; 141: 375-380; discussion 380.
6. Yoshii T, Hamamoto Y, Muraoka S, Kohjitani A, Teranobu O, Furudo S, Komori T. Incidence of deep fascial space infection after surgical removal of the mandibular third molars. *J Infect Chemother. Official Journal of the Japan Society of Chemotherapy*. 2001; 7: 55-7.
7. 佐藤 雅, 伊藤 淳, 村瀬 知, 竹元 暁. 抗生剤投与期間と人工膝関節術後炎症反応の推移や合併症の頻度との関連. *臨床リウマチ*. 2011; 23: 188-93.
8. Sehgal R, Berg A, Figueroa R, Poritz LS, McKenna KJ, Stewart DB, Koltun WA. Risk factors for surgical site infections after colorectal resection in diabetic patients. *J Am Coll Surg*. 2011; 212: 29-34.
9. 山内 一, 佐藤 勝. 【脊椎脊髄手術合併症 - 注意点と対策】臨床現場でのリスクマネージメントの実際. 脊椎手術における術後創部感染に対する抗生剤予防投与に関する比較試験. *脊椎脊髄ジャーナル*. 2005; 18: 233-6.
10. Satake K, Kanemura T, Matsumoto A, Yamaguchi H, Ishikawa Y. Predisposing factors for surgical site infection of spinal instrumentation surgery for diabetes patients. *European Spine Journal: Official Publication of the European Spine Society, the European Spinal Deformity Society, and the European Section of the Cervical Spine Research Society*. 2013; 22: 1854-8.

関係論文の構造化抄録：

- 1) Yoshii T, Hamamoto Y, Muraoka S, Kohjitani A, Teranobu O, Furudo S, Komori T. Incidence of deep fascial space infection after surgical removal of the mandibular third molars. *J Infect Chemother*. 2001;7:55-7.

目 的：智歯抜歯後に顔面領域へ波及した深部感染がどれほど起きるかを調査する。

研究デザイン：前後比較試験

研究施設：日本の兵庫淡路県立病院

対象患者：1993年～1999年に病院に来院した993名（418名女性：575名男性）の智歯抜歯患者

暴露要因：（1：80,000エピネフリン含有）2%リドカインの局所麻酔下での従来法による抜歯術後3から4日の抗菌薬の投与

主要評価項目：顔面領域へ波及した深部感染

結 果：8例に感染が認められた。993名中に7名糖尿病患者が含まれていたが良好にコントロールされていたため感染は認められなかった。

結 論：糖尿病患者でも糖尿病がコントロールされ、術後抗菌薬の投与を受けていれば、顔面領域へ波及した深部感染を起こすリスクはない。
(レベル4)

- 2) Sehgal RL, Berg A, Figueroa R, Poritz LS, McKenna KJ, Stewart DB, Koltun WA. Risk factors for surgical site infections after colorectal resection in diabetic patients. J Am Coll Surg. 2011;212:29-34.

目 的：結腸切除手術を受けた糖尿病患者に対する術後感染のリスク因子を調べる。

研究デザイン：後ろ向きコホート研究

研究施設：米国のミルトンハーシー医療センター

対象患者：2000年から2009年の間に結腸切除手術を受けた191名の糖尿病患者

暴露要因：結腸切除手術

主要評価項目：手術時間、術中体温、出血量、術後の血糖コントロール、抗生物質投与時間、術後30日以内に発症した感染の有無

結 果：術後感染患者は25名（15%）であった。術後感染者にみられるリスク因子は、長時間の手術、術後高血糖、術後24時間以上（延長）の抗生物質投与であった。術前の血糖コントロールは術後感染に影響しなかった。

結 論：糖尿病患者の結腸切除後は、血糖値の徹底した術後管理と手術時間・煩雑さに応じて、術前・術後の徹底した化学療法を選択すべきである。
(レベル3)

5) 歯周組織再生療法、インプラント治療

CQ 9

糖尿病患者に歯周組織再生療法を行うと非糖尿病患者と同等の治療結果を得ることができるでしょうか？

推奨

糖尿病患者に対する歯周組織再生療法の長期的治療結果に関する十分なエビデンスは今のところない（レベル4）。少なくとも、コントロール不良の糖尿病患者に対して歯周組織再生療法は推奨しない。（推奨度 グレードD）

背景・目的：

歯周病により失われた組織を再生する歯周組織再生療法として、骨移植術、組織再生誘導（guided tissue regeneration：GTR）法、エナメル基質タンパク質（エムドゲイン®）による再生療法等が主に行われており、再生医療（regenerative therapy）の3要素のうち足場、サイトカインを応用した治療が臨床に適応され、細胞治療へと発展しつつある。これら歯周組織再生療法の糖尿病患者への適応が期待されるが、糖尿病患者においては、創傷治癒遅延や術後感染のリスクが高く、その原因として、白血球の機能低下、コラーゲン代謝能の低下、線維芽細胞の組織修復機能の低下、さらには微小循環障害による血行不良等が関与していると考えられている。このように、糖尿病患者は感染に対してリスクが高いことから、歯周治療にあたっては、厳格なプラークコントロール、血糖コントロールの厳守が重要である。しかし、糖尿病患者と非糖尿病患者の歯周治療に対する応答性を比較検討した報告は少ない。短期間の観察においては、良好に血糖コントロールされた糖尿病患者と非糖尿病患者では歯周治療に対する応答性は同様であるとの報告が多い¹⁾。また、歯周基本治療終了5年後の比較においても、外科的、非外科的治療部位において、両群とも良好な結果であったという報告もある²⁾。この論文の被験者は、3か月毎のリコールを欠かさず、プラークコントロールも非常に良好な被験者群であったことから、良好なメンテナンス状態であれば、糖尿病患者でも長期間にわたって外科処置を含む歯周治療が可能であることを示唆している。しかし、より高度なテクニックと患者そのものの旺盛な再生能力が要求される歯周組織再生療法に対する糖尿病患者の応答性については不明なままであり³⁾、近年の再生療法への期待が高まるなか、糖尿病患者に対する歯周組織再生療法の有効性に対する指針が必要である。

解説：

今回の文献検索では、糖尿病患者に対してGTR法を施行した症例報告が2件抽出されたのみであった^{4,5)}。しかも、この2論文は同一患者の症例報告である。すなわち、1報目は、57歳女性、コントロール良好な2型糖尿病患者の下顎左側5、7番歯（高度な歯周病罹患部位）に対して通法に則り、GTR法を施行し術後12か月間観察したところ、エックス線検査で歯槽骨の再生が認められ、良好な結果を得た。2報目ではその10年後（GTR法施行11年後）の経過を報告しており、患者のコンプライアンスが悪化し、リコールに答えず、また、糖尿病の病態もインスリン依存状態に移行しコントロール不良となった結果、歯周病が再発、GTR

法前よりも状態が悪化し、2 歯とも保存不可能となった。これを受け、コントロール不良の糖尿病患者に GTR 法は禁忌であると結論づけている。

参考として、インプラント治療の前処置としての GBR 法に関する動物実験では、コントロール不良の糖尿病動物と非糖尿病動物において新生骨に差はないという報告があるものの⁶⁾、ヒトを対象とした顎堤造成に対する自家骨移植における後ろ向き臨床研究では、糖尿病患者で高率に失敗することが報告されている⁷⁾。

以上から、今回の抽出論文のエビデンスレベルは低く（レベル 6）、明確な示唆はできない。あえて推奨するならば、コントロール不良の（あるいはコンプライアンスの低下が十分予想される）糖尿病患者に対する歯周組織再生療法は禁忌であるということである。

文献検索ストラテジー：

電子検索データベースとして PubMed を検索した。PubMed に用いた検索ストラテジーは、（“diabetes mellitus” [MeSH Terms] OR (“diabetes” [All Fields] AND “mellitus” [All Fields]) OR “di-abetes 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 (“dia-betes mellitus” [MeSH Terms] OR (“diabetes” [All Fields] AND “mellitus” [All Fields]) OR “diabetes mellitus” [All Fields]) AND (“dental care” [MeSH Terms] OR (“dental” [All Fields] AND “care” [All Fields]) OR “dental care” [All Fields]) OR (“dentistry” [MeSH Terms] OR “dentistry” [All Fields]) AND regenerative [All Fields] AND (“therapy” [Subheading] OR “therapy” [All Fields] OR “thera-peutics” [MeSH Terms] OR “therapeutics” [All Fields]) AND GTR [All Fields] OR “Guided tissue regeneration” [All Fields] AND EMD [All Fields] AND (“enamel matrix proteins” [Supplementary Concept] OR “enamel matrix proteins” [All Fields] OR “emdogain” [All Fields]) AND (“dental enamel” [MeSH Terms] OR (“dental” [All Fields] AND “enamel” [All Fields]) OR “dental enamel” [All Fields]) AND (“Matrix” [Journal] OR “matrix” [All Fields] OR “Matrix Suppl” [Journal] OR “matrix” [All Fields]) AND (“proteins” [MeSH Terms] OR “proteins” [All Fields]) AND (“enamel matrix proteins” [Supplementary Concept] OR “enamel matrix proteins” [All Fields]) AND “bone transplantation” [MeSH Terms] OR (“bone” [All Fields] AND “transplantation” [All Fields]) OR “bone transplantation” [All Fields] AND “mellitus” [All Fields]) OR “diabetes mellitus” [All Fields]) AND (“dental care” [MeSH Terms] OR (“dental” [All Fields] AND “care” [All Fields]) OR “dental care” [All Fields])) で関連のある英語論文を抽出した。特定の用語やキーワードも検索に含めた。選出した論文の参考文献リスト、関連するテキストと過去に行われたワークショップ類も調べた。適切とみなした場合は人手に依って検索したジャーナルも含んだ。検索は選択の第一段階でタイトルと抄録を、第二段階ではフルペーパーを検討した。

主要な情報として、糖尿病を有する歯周炎患者と糖尿病を有しない歯周炎患者に歯周組織再生療法を施行した場合のプロローピングポケットデプスの減少量、または付着の獲得量を両群で比較解析している研究を収集対象とした。

Seq.	terms and strategy	hits
#1	Search diabetes mellitus, dental care, dentistry ("diabetes mellitus" [MeSH Terms] OR ("diabetes" [All Fields] AND "mellitus" [All Fields]) OR "diabetes mellitus" [All Fields]) AND ("dental care" [MeSH Terms] OR ("dental" [All Fields] AND "care" [All Fields]) OR "dental care" [All Fields]) AND ("dentistry" [MeSH Terms] OR "dentistry" [All Fields])	550
#2	Search regenerative therapy regenerative [All Fields] AND ("therapy" [Subheading] OR "therapy" [All Fields] OR "therapeu-tics" [MeSH Terms] OR "therapeutics" [All Fields])	12,124
#3	Search GTR, "Guided tissue regeneration" GTR [All Fields] AND "Guided tissue regeneration" [All Fields]	652
#4	Search EMD, Emdogain, Dental enamel, matrix proteins, enamel matrix proteins EMD [All Fields] AND ("enamel matrix proteins" [Supplementary Concept] OR "enamel matrix proteins" [All Fields] OR "emdogain" [All Fields]) AND ("dental enamel" [MeSH Terms] OR ("den-tal" [All Fields] AND "enamel" [All Fields]) OR "dental enamel" [All Fields]) AND ("Ma-trix" [Journal] OR "matrix" [All Fields] OR "Matrix Suppl" [Journal] OR "matrix" [All Fields]) AND ("proteins" [MeSH Terms] OR "proteins" [All Fields]) AND ("enamel matrix pro-teins" [Supplementary Concept] OR "enamel matrix proteins" [All Fields])	381
#5	Search "bone transplantation", "bone graft" "bone transplantation" [All Fields] AND "bone graft" [All Fields]	5,205
#6	#1 AND #2	1
#7	#1 AND #3	1
#8	#1 AND #4	0
#9	#1 AND #5	1
#10	#1 AND #2 AND #3 AND #4 AND #5 AND #5	0

最終検索日 2014年4月4日

参考文献：

1. Tervonen T, Knuuttli M, Pohjamo L, Nurkkala H. Immediate response to non-surgical periodontal treatment in subjects with diabetes mellitus. *J Clin Periodontol.* 1991 ; 18 : 65-8.
2. Westfelt E, Rylander H, Blohmé G, Jonasson P, Lindhe J. The effect of periodontal therapy in diabetics. Results after 5 years. *J Clin Periodontol.* 1996 ; 23 : 92-100.
3. Garrett S. Periodontal regeneration around natural teeth. *Ann Periodontol.* 1996 ; 1 : 621-66.
4. Mattson JS, Gallagher SJ, Jabro MH, McLey LL. Complications associated with diabetes mellitus after guided tissue regeneration : case report. *Compend Contin Educ Dent.* 1998 ; 19 : 923-36.
5. Mattson JS, Cerutis DR, Parrish LC. Complications associated with diabetes mellitus after guided tissue regeneration : a case report revisited. *Compend Contin Educ Dent.* 2002 ; 23 : 1135-45.
6. Retzepi M, Lewis MP, Donos N. Effect of diabetes and metabolic control on de novo bone formation following guided bone regeneration. *Clin Oral Implants Res.* 2010 ; 21 : 71-9.
7. Schwartz-Arad D, Levin L, Sigal L. Surgical success of intraoral autogenous block onlay bone grafting for alveolar ridge augmentation. *Implant Dent.* 2005 ; 14 : 131-8.

関係論文の構造化抄録（症例集積のみ）：

- 1) Mattson JS, Gallagher SJ, Jabro MH, McLey LL.
Complications associated with diabetes mellitus after guided tissue regeneration: case report.
Compend Contin Educ Dent. 1998;19:923-36.

目的：糖尿病患者に対する GTR 法の治療成績を調べること。

研究デザイン：症例報告

研究施設：米国の大学病院

対象患者：コントロール良好な 2 型糖尿病患者

暴露要因：GTR 法

主要評価項目：GTR 法術後の治療成績は良好か

結果：コントロール良好な 2 型糖尿病患者の GTR 法術後の治療成績は良好で、SPT 中でも安定していた。

結論：コントロール良好な 2 型糖尿病患者の GTR 法の術後の治療成績はよい。
(レベル 4)

- 2) Mattson JS, Cerutis DR, Parrish LC.
Complications associated with diabetes mellitus after guided tissue regeneration: a case report revisited.
Compend Contin Educ Dent. 2002;23:1135-45.

目的：糖尿病患者に対する GTR 法術後合併症を調べること（前述の報告の 10 年後、同一患者）。

研究デザイン：症例報告

研究施設：米国の大学病院

対象患者：コントロール不良な 1 型糖尿病患者

暴露要因：1 型糖尿病

主要評価項目：SPT 中の歯周病の再発、進行

結果：コントロール良好な 2 型糖尿病患者の GTR 法の術後の治療結果は良好で、SPT 中でも安定していたが、同じ患者がインスリン依存状態に悪化すると急速に歯周病が再発、進行した。

結論：1 型糖尿病患者に GTR 法は禁忌である。
(レベル 4)

CQ 10

糖尿病患者にインプラント治療を行うと非糖尿病患者と同等の治療結果を得ることができるでしょうか？

推奨

コントロール良好な糖尿病患者に対するインプラント治療は、成功率、生存率ともに高く、非糖尿病患者と同等の治療結果が得られるとの報告があるが、それらに否定的なものも存在する（レベル3）。また、多くの場合、コントロールの基準があいまいなため、積極的に推奨できない。（推奨度 グレードC）

背景・目的：

全身的に健康な患者におけるインプラントの適応症と予知性については数多く報告されているが^{1, 2)}、インプラント希望患者は、主に歯周病で歯を喪失した部位にインプラント治療を希望し、生活習慣病に罹患している可能性のある壮年期以降である場合が多いと考えられる。特に糖尿病患者は一般的に喪失歯数が多いため、喪失部位へのインプラント治療に対する頻度や期待も高く、歯科医師はこのような全身疾患を有する患者にインプラント治療を施行する機会が増加していると思われる³⁾。基礎研究から糖尿病動物の創傷治癒過程は遅延する可能性がある^{4, 5)}と推測するのは妥当であると思われるが^{4, 5)}、いったんオッセオインテグレーションが獲得されれば、糖尿病および非糖尿病動物ともに同程度のオッセオインテグレーション量に達することが報告されている⁶⁾。臨床的に糖尿病以外の全身疾患を有する患者におけるインプラント治療の成功症例が報告されているもの^{7, 8)}、糖尿病患者におけるインプラント埋入に関する臨床研究の詳細な分析結果については報告がない。

したがって、糖尿病患者におけるインプラント治療の効果と予知性についてエビデンスに基づく指針が必要である。

解説：

今回の文献検索では、6件の論文⁹⁻¹⁴⁾が抽出され、総説が1件⁹⁾、後ろ向きコホート研究¹⁰⁻¹²⁾が3件、ケースコントロール研究¹³⁾が1件、症例集積¹⁴⁾が1件であった。これ以外でシステマティックレビューが3件¹⁵⁻¹⁷⁾あった。さらに、これら最近のシステマティックレビューより検索した結果、ランダム化比較試験¹⁸⁾、後ろ向きコホート研究¹⁹⁾、前向きコホート研究²⁰⁻²⁵⁾ともに、1型でも2型でも血糖コントロール良好な糖尿病患者では、非糖尿病患者と同様、インプラントの高い生存率が達成できると報告されている。よって、これら既存の研究範囲内において、血糖コントロールが良好であるという条件付きながら、糖尿病患者へのインプラント治療は禁忌ではないと示唆している傾向にあるといえる。しかし、血糖値やHbA1cを明記した論文はほとんどなく、どの程度血糖コントロール良好なのか不明である。さらに、臨床的には十分に成功、あるいは軽度の失敗という解釈法で表現しており、問題としては取り上げていないが、他にコントロール良好な糖尿病患者のインプラント生存率が非糖尿病患者よりも低いという報告¹¹⁾や、2型糖尿病患者が非糖尿病患者より統計学的に有意にインプラントの失敗率が高いという報告²⁰⁾、糖尿病患者はインプラント周囲炎に罹患しやすい（ロジスティック解析でオッズ比が非糖尿病の1.9）という報告¹³⁾、さらには糖尿病の罹病期

間とインプラント体の長さが失敗の有意な予知因子であるという報告²²⁾も存在することから、糖尿病患者に対するインプラント治療に対しては議論の余地が大いに残っている。今後、糖尿病の病型、発症年齢、罹病期間、治療方法、長期コントロールのレベル (HbA1c) などの客観的基準を内包した検証を経て明確なガイドラインを確立する必要がある。

文献検索ストラテジー：

電子検索データベースとしてPubMedを検索した。PubMedに用いた検索ストラテジーは、((“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 (“di-abetes mellitus” [MeSH Terms] OR (“diabetes” [All Fields] AND “mellitus” [All Fields]) OR “diabetes mellitus” [All Fields])) AND (“dental care” [MeSH Terms] OR (“dental” [All Fields] AND “care” [All Fields])) OR “dental care” [All Fields]) AND (implant [All Fields] OR (“dental implants” [MeSH Terms] OR (“dental” [All Fields] AND “implants” [All Fields])) OR “dental implants” [All Fields] OR (“dental” [All Fields] AND “implant” [All Fields]) OR “dental implant” [All Fields])) AND ((“osseointegration” [MeSH Terms] OR “osseointegration” [All Fields]) OR (osseointegrated [All Fields] AND endosseous [All Fields])) で関連のある英語論文を抽出した。その後、抽出した論文の参考文献リストについても内容を検討した。適切とみなした場合は人手に依って検索したジャーナルも含んだ。主要な情報として、糖尿病を有する患者と糖尿病を有しない患者にインプラント治療を施行した場合のインプラント成功率、生存率を両群で比較解析している研究を収集対象とした。さらに上記検索条件に加え、(OR “peri-implantitis” [All Fields]) OR peri-mucositis [All Fields]) を掛け合わせることで、peri-implantitis の合併についての検討も試みたところ、下記文献リストの13. が重複してヒットした。

Seq.	terms and strategy	hits
#1	Search diabetes or diabetes mellitus (“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])	467,497
#2	Search dentalcare “dental care” [MeSH Terms] OR (“dental” [All Fields] AND “care” [All Fields]) OR “dental care” [All Fields]	57,849
#3	#1 AND #2 “dental care” [MeSH Terms] OR (“dental” [All Fields] AND “care” [All Fields]) OR “dental care” [All Fields]	716
#4	Search implant or dental implant implant [All Fields] OR (“dental implants” [MeSH Terms] OR (“dental” [All Fields] AND “im-plants” [All Fields])) OR “dental implants” [All Fields] OR (“dental” [All Fields] AND “implant” [All Fields]) OR “dental implant” [All Fields]	85,998
#5	Search osseointegration or osseointegrated, endosseous OR “osseointegration” [All Fields]) OR (osseointegrated [All Fields] AND endosseous [All Fields])	9,826

Seq.	terms and strategy	hits
#6	#3 AND #4 AND #5 Search (diabetes or diabetes mellitus), dental care, (implant or dental implant), (osseointegration or osseointegrated, endosseous) (("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 ("dental care" [MeSH Terms] OR ("dental" [All Fields] AND "care" [All Fields]) OR "dental care" [All Fields]) AND (implant [All Fields] OR ("dental implants" [MeSH Terms] OR ("dental" [All Fields] AND "implants" [All Fields]) OR "dental implants" [All Fields] OR ("dental" [All Fields] AND "implant" [All Fields]) OR "dental implant" [All Fields])) AND (("osseointegration" [MeSH Terms] OR "osseointegration" [All Fields]) OR (osseointegrated [All Fields] AND endosseous [All Fields]))	6

最終検索日 2014年3月31日

参考文献：

1. Nevins M, Langer B. The successful application of osseointegrated implants to the posterior jaw : a long-term retrospective study. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 1993 ; 8 : 428-32.
2. Spiekermann H, Jansen VK, Richter EJ. A 10-year follow-up study of IMZ and TPS implants in the edentulous mandible using bar-retained overdentures. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 1995 ; 10 : 231-43.
3. Beikler T, Flemmig TF. Implants in the medically compromised patient. *Crit Rev Oral Biol Med.* 2003 ; 14 : 305-16.
4. Siqueria JT, Cavalher-Machado SC, Arana-Chavaz VE, Sannomiya P. Bone formation around titanium implants in the rat tibia : Role of insulin. *Implant Dent.* 2003 ; 12 : 242-51.
5. Hasegawa H, Ozawa S, Hashimoto K, Takeichi T, Ogawa T. Type 2 diabetes impairs implant osseointegration capacity in rats. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2008 ; 23 : 237-46.
6. Gerritsen M, Lutterman JA, Jansen JA. Wound healing around bone-anchored percutaneous devices in experimental diabetes mellitus. *J Biomed Mater Res.* 2000 ; 53 : 702-9.
7. Slagter KW, Raghoobar GM, Vissink A. Osteoporosis and edentulous jaws. *Int J Prosthodont.* 2008 ; 21 : 19-26.
8. Krennmair G, Seemann R, Piehslinger E. Dental implants in patients with rheumatoid arthritis : clinical outcome and peri-implant findings. *J Clin Periodontol.* 2010 ; 37 : 928-36.
9. Ng DY, Wong AY, Liston PN. Multidisciplinary approach to implants : a review. *N Z Dent J.* 2012 ; 108 : 123-8.
10. Balshi TJ, Wolfinger GJ. Dental implants in the diabetic patient : A retrospective study. *Implant Dent.* 1999 ; 8 : 355-9.
11. Fiorellini JP, Chen PK, Nevins M, Nevins ML. A retrospective study of dental implants in the diabetic patients. *Int J Periodont Res Dent.* 2000 ; 11 : 366-73.
12. Farzad P, Andersson L, Nyberg J. Dental implant treatment in diabetic patients. *Implant Dent.* 2002 ; 11 : 262-7.
13. Ferreira SD, Silva GL, Cortelli JR, Costa JE, Costa FO. Prevalence and risk variables for peri-implant disease in Brazilian subjects. *J Clin Periodontol.* 2006 ; 33 : 929-35.
14. Balshi SF, Wolfinger GJ, Balshi TJ. An examination of immediately loaded dental implant stability in the diabetic patient using resonance frequency analysis (RFA). *Quintessence Int.* 2007 ; 38 : 271-9.
15. Klokkevold PR, Han TJ. How do smoking, diabetes, and periodontitis affect outcomes of implant treatment? *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2007 ; 22 : 173-202.
16. Javed F, Romanos GE. Impact of diabetes mellitus and glycemic control on the osseointegration of dental implants : a systematic literature review. *J Periodontol.* 2009 ; 80 : 1719-30.
17. Diz P, Scully C, Sanz M. Dental implants in the medically compromised patient. *J Dent.* 2013 ; 41 : 195-206.
18. Kapur KK, Garrett NR, Hamada MO, Roumanas ED, Freymiller E, Han T, Diener RM, Levin S, Ida R. A randomized clinical trial comparing the efficacy of mandibular implant-supported overdentures and conventional dentures in diabetic patients. Part I : Methodology and clinical outcomes. *J Prosthet Dent.* 1998 ; 79 : 555-69.
19. Abdulwassie H, Dhanrajani PJ. Diabetes mellitus and dental implants : a clinical study. *Implant Dent.* 2002 ; 11 : 83-6.

20. Morris HF, Ochi S Winkler S. Implant survival in patients with type 2 diabetes : placement to 36 months. *Ann Periodontol.* 2000 ; 5 : 157-65.
21. Schernoff AF, Colwell JA, Bringham SF. Implants for type II diabetic patients : interim report. VA implants in diabetes study group. *Implant Dent.* 1994 ; 3 : 183-5.
22. Olson JW, Shernoff AF, Tarlow JL, Colwell JA, Scheetz JP, Bingham SF. Dental endosseous implant assessments in a type 2 diabetic population : a prospective study. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2000 ; 15 : 811-8.
23. Elsubeihi ES, Zarb GA. Implant prosthodontics in medically challenged patients : the University of Toronto experience. *J Can Dent Assoc.* 2002 ; 68 : 103-8.
24. Peled M, Ardekian L, Tagger-Green N, Gutmacher Z, Machtei EE. Dental implants in patients with type 2 diabetes mellitus : a clinical study. *Implant Dent.* 2003 ; 12 : 116-23.
25. Tawil G, Younan R, Azar P, Sleilati G. Conventional and advanced implant treatment in the type II diabetic patient : surgical protocol and long-term clinical results. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2008 ; 23 : 744-52.

関係論文の構造化抄録 :

- 1) Olson JW, Shernoff AF, Tarlow JL, Colwell JA, Scheetz JP, Bingham SF.
Dental endosseous implant assessments in a type 2 diabetic population : a prospective study.
Int J Oral Maxillofac Implants. 2000 ; 15 : 811-8.

目 的 : 2型糖尿病無歯顎患者において3種類の総義歯サポート下顎インプラント治療の長期生存率を調べること。

研究デザイン : コホート研究

研究施設 : 13の退役軍人医療センター

対象患者 : 2型男性糖尿病患者 89名

(HbA1c 正常域 : 32名、2%未満の上昇 : 34名、2%以上の上昇 : 21名、2名データなし)

暴露要因 : HbA1cのレベル、3種類のインプラント

主要評価項目 : インプラントの生存

結 果 : HbA1cのグループ間、3種類のインプラント間においてインプラント生存率に差はなかった。インプラント埋入5年後に178本のうち、16本(9%)が失敗、最終的なインプラント生存率は91% (162/178インプラント)であった。

結 論 : HbA1cは、インプラントの治療結果に影響せず、また、3種類のインプラント間で生存率に差は認められず、かつ、2型男性糖尿病患者にインプラント埋入は禁忌ではない。
(レベル2)

- 2) Tawil G, Younan R, Azar P, Sleilati G.
Conventional and advanced implant treatment in the type II diabetic patient : surgical protocol and long-term clinical results.
Int J Oral Maxillofac Implants. 2008 ; 23 : 744-52.

目 的 : インプラント治療の生存率、合併症発症に対する2型糖尿病の影響を調

べる。

研究デザイン：前向きコホート研究

研究施設：レバノンの大学病院歯周病科

対象患者：45名の糖尿病患者（インプラント埋入時のHbA1cが7.2%以下）
45名の非糖尿病患者

暴露要因：HbA1c

主要評価項目：インプラント治療の生存率、合併症発症率

結果：コントロール良好（HbA1c < 7%）とやや良好（HbA1c : 7 ~ 9%）糖尿病患者群は、インプラント生存率において、非糖尿病患者群と有意差はなかった。1 ~ 12年間の糖尿病患者群におけるインプラント生存率は、97.2%、非糖尿病患者群では98.8%であった。また、プラーク指数とプロービング時の出血の悪化はインプラント周囲骨吸収と相関していた。

結論：2型糖尿病患者のHbA1cが、インプラント埋入時に7 ~ 9%であれば、生存率において非糖尿病患者と差はない。しかし、HbA1cはインプラント周囲炎等の合併症率にもっとも影響を与える因子である。
(レベル2)

3) Fiorellini JP, Chen PK, Nevins M, Nevins ML.

A retrospective study of dental implants in the diabetic patients.

Int J Periodont Res Dent. 2000;11:366-73.

目的：糖尿病患者における長期間のインプラント治療の成功、生存率を調べる。

研究デザイン：後ろ向きコホート研究

研究施設：2つのセンター（私立歯科大学と歯周病専門歯科医院）

対象患者：内科医、もしくは歯科医の間診票よりコントロール良好と判断された糖尿病罹患患者40名（1型：6名、2型：40名）

暴露要因：インプラント治療

主要評価項目：インプラント治療の成功、生存率

結果：インプラント生存率は、インプラント埋入後6.5年以上で85.7%（通常90%以上）であった。

結論：コントロール良好な糖尿病患者のインプラント成功、生存率は非糖尿病患者よりも低い。これはインプラント機能開始1年以内の早期喪失が多いことに起因している。

(レベル3)

4) Morris HF, Ochi S, Winkler S.

Implant survival in patients with type 2 diabetes: placement to 36 months.

Ann Periodontol. 2000;5:157-65.

目的：2型糖尿病がインプラントの長期生存率に対してリスクファクターとなるかどうかを調べる。

研究デザイン：前向きコホート研究

研究施設：リサーチセンター

対象患者：663名の患者、インプラント2,887本（2型男性糖尿病患者255本、非糖尿病患者2,632本）

暴露要因：糖尿病（1型：6名、2型：34名）

主要評価項目：インプラントの生存、失敗率

結果：インプラント埋入3年後の生存率は2型糖尿病患者92.2%、非糖尿病患者93.2%であった。2型糖尿病患者で失敗率は統計学的に有意に高かった（ $p = 0.02$ ）。ただ、相関補正後の有意性は境界レベルである。

結論：2型男性糖尿病患者のインプラント治療の長期生存には少しリスクがある。
(レベル2)

6) サポートィブペリオドンタルセラピー (SPT)

CQ 11 糖尿病があると SPT 期において歯周病が再発しやすいのでしょうか？

推奨

SPT 期においても糖尿病は歯周病再発のリスク因子であり、特に血糖コントロールが不良な糖尿病患者では、歯周病の再発リスクが高い (レベル 2)。よって、糖尿病患者では血糖コントロールを十分行うとともに、より厳格な SPT を行うことが推奨される。(推奨度 グレード B)

背景・目的：

糖尿病患者では、多形核白血球の機能低下や、コラゲナーゼ活性の上昇、コラーゲン産生能の低下などが報告されており、血糖コントロールの不良な患者では、コントロールが良好な患者に比べ、歯周病による歯槽骨吸収やアタッチメントロスが高頻度で発症することが報告されている。このように、糖尿病患者では歯周病が重症化しやすいことから、動的治療後の SPT 期においても歯周炎が再発しやすい可能性がある。

解説：

歯周病と糖尿病の関連を調べたこれまでの研究から、糖尿病が歯周病のリスク因子であることは明らかである。ここでは、動的な歯周治療後の SPT 期において、糖尿病が歯周病の再発に与える影響について検索した。

Costa ら¹⁾は、歯周炎治療後の、5年間の SPT 期間における歯周炎の再発と喪失歯について調査し、血糖コントロールが不良な糖尿病患者では、コントロール良好な糖尿病患者や糖尿病でない者に比べて、歯周病の再発が多いことを報告した。

また、SPT 期における歯周病再発のリスク因子の調査では、糖尿病との関連は不明とした報告²⁾もあったが、多変量解析によって喫煙などとともに糖尿病もリスク因子であるという報告が複数存在した³⁻⁵⁾。これらの報告では、歯周病の再発に対する糖尿病のオッズ比は 1.9 ~ 4.2 であった。

以上のことから、SPT 期においても、糖尿病のコントロールが不十分な患者では歯周病の再発を起しやすといえる。血糖コントロールを十分行うとともに、より厳格な SPT を行っていくことが重要であろう。

文献検索ストラテジー：

電子検索データベースとして、Medline を検索した。用いた検索ストラテジーは、“diabetes” [MeSH Terms] OR “diabetes” と “periodontal disease” [MeSH Terms] OR “periodontal disease” と “SPT” OR “supportive” OR “maintenance” を含むものを検索した。これをさらに “clinical trials” [MeSH Terms] で絞り込むと文献は存在しなかった。次に “epidemiologic

study” [MeSH Terms] で絞り込んだところ、26 件が抽出された。これらの論文をスクリーニングし、CQ に関連するものを収集した。

Seq.	terms and strategy	hits
#1	“diabetes” [MeSH Terms] OR “diabetes”	466,529
#2	“periodontal disease” [MeSH Terms] OR “periodontal disease”	75,153
#3	“SPT” OR “supportive” OR “maintenance”	255,710
#4	#1 AND #2 AND #3	80
#5	#4 AND “clinical trials” [MeSH Terms]	0
#6	#4 AND “epidemiologic study” [MeSH Terms]	26

最終検索日 2014 年 3 月 12 日

参考文献：

1. Costa FO, Miranda Cota LO, Pereira Lages EJ, Soares Dutra Oliveira AM, Dutra Oliveira PA, Cyrino RM, Medeiros Lorentz TC, Cortelli SC, Cortelli JR. Progression of periodontitis and tooth loss associated with glycemic control in individuals undergoing periodontal maintenance therapy : a 5-year follow-up study. J Periodontol. 2013 ; 84 : 595-605.
2. Lorentz TC, Cota LO, Cortelli JR, Vargas AM, Costa FO. Prospective study of complier individuals under periodontal maintenance therapy : analysis of clinical periodontal parameters, risk predictors and the progression of periodontitis. J Clin Periodontol. 2009 ; 36 : 58-67.
3. Costa FO, Cota LO, Lages EJ, Lima Oliveira AP, Cortelli SC, Cortelli JR, Lorentz TC, Costa JE. Periodontal risk assessment model in a sample of regular and irregular compliers under maintenance therapy : a 3-year prospective study. J Periodontol. 2012 ; 83 : 292-300.
4. Oliveira Costa F, Miranda Cota LO, Pereira Lages EJ, Medeiros Lorentz TC, Soares Dutra Oliveira AM, Dutra Oliveira PA, Costa JE. Progression of periodontitis in a sample of regular and irregular compliers under maintenance therapy : a 3-year follow-up study. J Periodontol. 2011 ; 82 : 1279-87.
5. Faggion CM, Jr., Petersilka G, Lange DE, Gerss J, Flemmig TF. Prognostic model for tooth survival in patients treated for periodontitis. J Clin Periodontol. 2007 ; 34 : 226-31.

関係論文の構造化抄録：

- 1) Costa FO, Miranda Cota LO, Pereira Lages EJ, Soares Dutra Oliveira AM, Dutra Oliveira PA, Cyrino RM, Medeiros Lorentz TC, Cortelli SC, Cortelli JR.
Progression of periodontitis and tooth loss associated with glycemic control in individuals undergoing periodontal maintenance therapy : a 5-year follow-up study.
J Periodontol. 2013;84:595-605.

目 的：歯周治療の SPT 期において血糖コントロール状態と歯周炎の進行と歯の喪失との関連を検討する。

研究デザイン：前向きコホート研究

研究施設：ブラジルの歯科医院

対象患者：SPT 期の慢性歯周炎患者（初診時：中等度～重度） 92 名

暴露要因：SPT（5 年間）、血糖コントロール状態（Poor；HbA1c \geq 6.5%、good；HbA1c < 6.5%、糖尿病なし）

主要評価項目：歯周炎の進行（プロービング時の出血、プロービングポケットデプス、アタッチメントレベル）、欠損歯数

結 果：血糖コントロールが良好な群、非糖尿病の群に比べて、コントロール不

良な群では歯周炎の進行 (OR = 2.9) と欠損歯数の増加 (OR = 3.1) が観察された。

結論：血糖コントロールの良否が SPT 期の歯周炎の再発・進行に影響した。
(レベル 2)

2) Lorentz TC, Cota LO, Cortelli JR, Vargas AM, Costa FO.

Prospective study of complier individuals under periodontal maintenance therapy: analysis of clinical periodontal parameters, risk predictors and the progression of periodontitis.

J Clin Periodontol. 2009;36:58-67.

目的：SPT 期の歯周病患者において、リスク因子と歯周病の進行との関連を調べる。

研究デザイン：前向きコホート研究

研究施設：ブラジルの大学病院

対象患者：SPT 期の慢性歯周炎患者 150 名

暴露要因：SPT (12 か月)、リスク因子 (糖尿病、喫煙)

主要評価項目：歯周炎の再発 (PPD、CAL、BOP、排膿)

結果：糖尿病と歯周病の進行との間に明確な関連は観察されなかったが、喫煙は歯周病の進行に関連していた。

結論：SPT 期の歯周病患者において、喫煙は歯周病の進行に関連していた。
(レベル 2)

3) Costa FO, Cota LO, Lages EJ, Lima Oliveira AP, Cortelli SC, Cortelli JR, Lorentz TC, Costa JE.

Periodontal risk assessment model in a sample of regular and irregular compliers under maintenance therapy: a 3-year prospective study.

J Periodontol. 2012;83:292-300.

目的：SPT 期の歯周炎患者において、リスク評価と歯周病の再発の関連を調べる。

研究デザイン：前向きコホート研究

研究施設：ブラジルの歯科医院

対象患者：164 名

暴露要因：SPT (3 年間)、リスク因子 (歯周組織の状態、喫煙、全身状態)

主要評価項目：歯周炎の進行 (PPD、CAL、BOP、分岐部病変、喪失歯数、歯槽骨吸収)

結果：高リスク群では低リスク群に比べ、歯周炎の再発 (OR = 1.9)、歯の喪失 (OR = 1.7) がより多く観察された。

結論：リスク評価は歯周炎の再発と歯の喪失に関連していた。
(レベル 2)

- 4) Oliveira Costa F, Miranda Cota LO, Pereira Lages EJ, Medeiros Lorentz TC, Soares Dutra Oliveira AM, Dutra Oliveira PA, Costa JE.

Progression of periodontitis in a sample of regular and irregular compliers under maintenance therapy: a 3-year follow-up study.

J Periodontol. 2011;82:1279-87.

目的：SPT期の歯周病患者の協力度が歯周病の再発・歯の喪失に及ぼす影響を調べる。

研究デザイン：前向きコホート研究

研究施設：ブラジルの歯科医院

対象患者：SPT期の歯周病患者 116名

暴露要因：SPT（3年間）、リスク因子（来院間隔、糖尿病）

主要評価項目：歯周炎の再発（PPD、CAL、BOP）、喪失歯数

結果：歯周病の再発、歯の喪失は協力的な患者群で少なかった。非協力的な患者群では、糖尿病は歯周病の再発（OR = 1.9）、歯の喪失のリスク因子だった。

結論：SPT期の患者協力度は、歯周病の再発・歯の喪失に影響していた。（レベル2）

- 5) Faggion CM, Jr., Petersilka G, Lange DE, Gerss J, Flemmig TF.

Prognostic model for tooth survival in patients treated for periodontitis.

J Clin Periodontol. 2007;34:226-31.

目的：歯周病患者の歯の残存率を評価する予後の判定モデルをつくる。

研究デザイン：前向きコホート研究

研究施設：ドイツ、ミュンスター大学歯周病科

対象患者：SPT期の歯周病患者 198名

暴露要因：SPT（平均11.8年）

主要評価項目：喪失歯数

結果：歯の喪失に関連したリスク因子として、糖尿病（OR = 4.17）、低下した歯槽骨レベル、歯の動揺、複根歯、失活歯があげられた。

結論：リスク因子から予後の判定モデルを作ることは、臨床判断に寄与する。（レベル2）

CQ 12

糖尿病患者に SPT を行う際、その間隔は通常の歯周病患者に比べて短くすべきでしょうか？

推奨

糖尿病患者は SPT 期にあっても歯周病に対する疾患感受性が高いと考えられる(レベル2)ので、SPTの間隔を年3～4回よりも短くすることが推奨される。(推奨度 グレード B)

背景・目的：

糖尿病患者は歯周炎に対するハイリスク集団と捉えられる。したがって動的歯周治療後の SPT 期においても厳格な管理を要するものと考えられる。歯周病の再発を防ぐために非糖尿病患者よりも SPT 間隔を短くすべきかどうかについての指針が必要とされる。

解説：

本課題に関するランダム化比較試験は見つからなかったが、前方視的なケースコントロール研究が存在する¹⁾。コホート研究の被験者の中から種々の要因がマッチするペアを抽出し、SPT を行う間隔だけが異なる2つの群をつくって比較をした。3年間の SPT 期間で調査した結果、SPT の間隔が平均3.3か月の群では、平均8.1か月の群に比べ、歯周炎の再発と喪失歯数が少ないという結果だった。

他には糖尿病患者の SPT 間隔について調べた研究は見あたらなかったが、SPT 期の歯周病の再発には、喫煙や糖尿病を含め種々のリスク因子の関与が示唆されている^{2,3)}。多変量解析の結果によれば、SPT 期の歯周病の再発に対する糖尿病のオッズ比は1.9～4.2であった。これらのことから、SPT 期にはリスク因子から歯周病再発の可能性を推測し、SPT 間隔を調整することが提唱されている。

また、対象が糖尿病患者ではないが、進行性歯周炎(advanced periodontitis)と診断され通常の非外科的歯周治療を受けた疾患感受性亢進群(high susceptibility group:HSG)と正常感受性群(normal group:NG)における SPT の治療結果を比較した後ろ向き研究⁴⁾がある。これによれば、年に3回から4回の口腔清掃指導とデブライドメントを中心とした SPT を行った場合、NGでは歯周病の悪化がみられなかったのに対し、HSGでは有意な歯槽骨吸収とアタッチメントロスが観察された。すなわち、疾患感受性が高い場合には、通常どおりの SPT では歯周炎の再発が起きやすいことを示唆している。

これらの知見から、糖尿病を含む種々のリスク因子から患者の歯周病に対する感受性を推測し、これが亢進していると考えられるならば、通常の年3～4回(3か月あるいは4か月間隔)よりも短い間隔で SPT を行うことが推奨される。

文献検索ストラテジー：

糖尿病をもつ歯周病患者のSPT期において、SPTを行う間隔が歯周病の再発に影響するかどうか、Medlineで検索した。用いた検索ストラテジーは、“diabetes” [MeSH Terms] OR “diabetes” と “periodontal disease” [MeSH Terms] OR “periodontal disease” と “SPT” OR “supportive” OR “maintenance” を含むものを検索した。これをさらに “clinical trials” [MeSH Terms] で絞り込むと文献は存在しなかった。次に “epidemiologic study” [MeSH Terms] で絞り込んだところ、26件が抽出された。これらの論文をスクリーニングし、SPTの間隔と歯周病の再発に関連するものを収集した。次いで、抽出された文献に関連した比較研究についても検索し収集した。

Seq.	terms and strategy	hits
#1	“diabetes” [MeSH Terms] OR “diabetes”	466,529
#2	“periodontal disease” [MeSH Terms] OR “periodontal disease”	75,153
#3	“SPT” OR “supportive” OR “maintenance”	255,710
#4	#1 AND #2 AND #3	80
#5	#4 AND “clinical trials” [MeSH Terms]	0
#6	#4 AND “epidemiologic study” [MeSH Terms]	26

最終検索日 2014年3月12日

参考文献：

- Oliveira Costa F, Miranda Cota LO, Pereira Lages EJ, Medeiros Lorentz TC, Soares Dutra Oliveira AM, Dutra Oliveira PA, Costa JE. Progression of periodontitis in a sample of regular and irregular compliers under maintenance therapy : a 3-year follow-up study. *J Periodontol.* 2011 ; 82 : 1279-87.
- Costa FO, Cota LO, Lages EJ, Lima Oliveira AP, Cortelli SC, Cortelli JR, Lorentz TC, Costa JE. Periodontal risk assessment model in a sample of regular and irregular compliers under maintenance therapy : a 3-year prospective study. *J Periodontol.* 2012 ; 83 : 292-300.
- Faggion CM, Jr., Petersilka G, Lange DE, Gerss J, Flemmig TF. Prognostic model for tooth survival in patients treated for periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2007 ; 34 : 226-31.
- Rosling B, Serino G, Hellström MK, Socransky SS, Lindhe J. Longitudinal periodontal tissue alterations during supportive therapy : findings from subjects with normal and high susceptibility to periodontal disease. *J Clin Periodontol.* 2001 ; 28 : 241-9.

関係論文の構造化抄録：

- Oliveira Costa F, Miranda Cota LO, Pereira Lages EJ, Medeiros Lorentz TC, Soares Dutra Oliveira AM, Dutra Oliveira PA, Costa JE.

Progression of periodontitis in a sample of regular and irregular compliers under maintenance therapy : a 3-year follow-up study.

J Periodontol. 2011 ; 82 : 1279-87.

目 的： SPT期の歯周病患者の協力度が歯周病の再発・歯の喪失に及ぼす影響を調べる。

研究デザイン： 前向きコホート研究

研究施設： ブラジルの歯科医院

対象患者： SPT期の歯周病患者 116名

暴露要因： SPT (3年間)、リスク因子 (来院間隔、糖尿病)

主要評価項目：歯周炎の再発（プロービングポケットデプス:PPD、アタッチメントレベル: CAL、プロービング時の出血: BOP）、喪失歯数

結果：歯周病の再発、歯の喪失は協力的な患者群(平均来院間隔3.3か月)で少なかった。非協力的な患者群（平均来院間隔 8.1 か月）では、再発、歯の喪失がより多く観察された。

結論：SPT 期の患者の協力度は、歯周病の再発・歯の喪失に影響していた。
(レベル 2)

2) Costa FO, Cota LO, Lages EJ, Lima Oliveira AP, Cortelli SC, Cortelli JR, Lorentz TC, Costa JE.

Periodontal risk assessment model in a sample of regular and irregular compliers under maintenance therapy: a 3-year prospective study.

J Periodontol. 2012;83:292-300.

目的：SPT 期の歯周炎患者において、リスク評価と歯周病の再発の関連を調べる。

研究デザイン：前向きコホート研究

研究施設：ブラジルの歯科医院

対象患者：164 名

暴露要因：SPT（3 年間）、リスク因子（歯周組織の状態、喫煙、全身状態）

主要評価項目：歯周炎の進行（PPD、CAL、BOP、根分岐部病変、喪失歯数、歯槽骨吸収）

結果：高リスク群では低リスク群に比べ、歯周炎の再発（OR = 1.9）、歯の喪失（OR = 1.7）がより多く観察された。

結論：リスク評価は歯周炎の再発と歯の喪失に関連していた。
(レベル 2)

3) Faggion CM, Jr., Petersilka G, Lange DE, Gerss J, Flemmig TF.

Prognostic model for tooth survival in patients treated for periodontitis.

J Clin Periodontol. 2007;34:226-31.

目的：歯周病患者の歯の残存率を評価する予後の判定モデルをつくる。

研究デザイン：前向きコホート研究

研究施設：ドイツ、ミュンスター大学歯周病科

対象患者：SPT 期の歯周病患者 198 名

暴露要因：SPT（平均 11.8 年）

主要評価項目：喪失歯数

結果：歯の喪失に関連したリスク因子として、糖尿病（OR = 4.17）、低下した歯槽骨レベル、歯の動揺、複根歯、失活歯があげられた。

結論：リスク因子から予後の判定モデルをつくることは、臨床判断に寄与する。
(レベル 2)

- 4) Rosling B, Serino G, Hellström MK, Socransky SS, Lindhe J.
Longitudinal periodontal tissue alterations during supportive therapy: findings from subjects with normal and high susceptibility to periodontal disease.
J Clin Periodontol. 2001;28:241-9.

目 的：SPT 期における疾患の進行を歯周炎の程度で比較する。

研究デザイン：ケースコントロール研究

研究施設：スウェーデンにおけるコミュニティ

対象患者：非外科的歯周治療を行った進行性歯周炎と慢性歯周炎

暴露要因：SPT（12年間）

主要評価項目：歯周炎の進行（PPD、CAL、残存歯数、歯槽骨レベル）

結 果：進行性歯周炎であった患者は、SPT 期にも疾患が進行する可能性が高い。

結 論：歯周病の重症度は SPT の治療結果に影響を与える。
（レベル 3）

CQ 13 糖尿病患者の SPT 期における血糖コントロールの目安はありますか？

推奨

SPT 期における歯周炎の再発を防ぐためには、血糖コントロールは可能な限り正常に近いことが望ましい。それが困難な場合でも、HbA1c (NGSP) 7.0% 未満であれば歯周炎再発のリスクは比較的小さいと考えられる。血糖コントロールの状態を把握し、その程度に応じてより厳密な SPT を行うことが推奨される。(レベル 2、推奨度 グレード B)

背景・目的：

血糖コントロールの不良な糖尿病患者では、コントロールが良好な患者に比べ、歯周病による歯槽骨吸収やアタッチメントロスが起こりやすいことが報告されている。すなわち、糖尿病患者の歯周病の進行を防ぐためには、血糖コントロールを良好に保つことが重要と考えられる。SPT 期の糖尿病患者において、歯周病の再発・進行を防ぐために必要な血糖コントロールの目標値を設定することが望まれる。

解説：

本課題に関するランダム化比較試験は見つからなかった。疫学的研究では、血糖コントロール良好な糖尿病患者に比べて、血糖コントロールが不良な患者では SPT 期に歯周病の進行と喪失歯の増加が観察されている¹⁾。この研究では、HbA1c (NGSP) 6.5% を基準として血糖コントロールの良否を判断しており、たとえば HbA1c の値と歯周病の進行速度に用量反応関係が成立するかどうか、などは不明である。

また、ドイツで行われた前向きコホート研究²⁾によれば、糖尿病は 1 型か 2 型かを問わず、血糖コントロールが不良な群 (HbA1c > 7.0%) においてアタッチメントロスが大きいことが示された。しかし、健康な人と血糖コントロールの良好な糖尿病患者の比較では、アタッチメントロスに有意な差は認められなかった。

これらの知見から、歯周病再発を防ぐには、血糖コントロールを良好な状態に保つことが必要と考えられる。その目標値は詳しく検証されていないが、少なくとも HbA1c (NGSP) 7.0% を超える状態は、再発のリスクが高いと推察される。

一般に糖尿病治療の目標は疾患の進行防止と合併症の予防にある。そのために血糖コントロールは可能な限り正常に近づけるべきであるが、実際には年齢や低血糖のリスクなどを考慮して個別に設定すべきとされている³⁾。日本糖尿病学会では、合併症予防の観点からは血糖コントロールの目標を HbA1c (NGSP) 7.0% 未満としている³⁾。これは、HbA1c (NGSP) 6.9% 未満であれば細小血管症の発症・進展をほぼ抑制できるという報告^{4,5)}や、諸外国における目標値^{6,7)}も考慮して設定されたものである。ただし、大血管症については、食後の血糖値だけが低い耐糖能異常の段階から発症・進展のリスクが高い。すなわち、先の目標値ですべての合併症が予防できるわけではない。

以上のことから、糖尿病患者の SPT 期における歯周病の再発を防ぐためには、血糖コントロールは可能な限り正常に近いことが望ましいだろう。患者個別の状況でこれが困難な場合

でも、HbA1c (NGSP) 7.0%未満であれば歯周病再発のリスクは比較的小さいと考えられる。来院時には血糖コントロールの状態を問診し、歯周病再発のリスクの程度を推測することが重要である。これに応じてSPTの内容や間隔を調整することが推奨される。

文献検索ストラテジー：

糖尿病をもつ歯周病患者のSPT期において、血糖コントロールの良否と歯周病の再発に関連する文献をMedlineで検索した。用いた検索ストラテジーは、“diabetes” [MeSH Terms] OR “diabetes” と “periodontal disease” [MeSH Terms] OR “periodontal disease” と “SPT” OR “supportive” OR “maintenance” を含むものを検索した。これをさらに “glycemic control” と “epidemiologic study” [MeSH Terms] で絞り込んだところ、4件が抽出された。これらの論文をスクリーニングし、文献1を収集した。

次に、SPT期に限定せず、血糖コントロールの良否と歯周病の進行・再発に関連する文献を検索した。追加したキーワードは “recurrence” [MeSH Terms] OR “recurrence” OR “disease progression” [MeSH Terms] OR “progression” とした。その結果、7件が抽出され、スクリーニングによって文献2を収集した。

Seq.	terms and strategy	hits
#1	“diabetes” [MeSH Terms] OR “diabetes”	466,529
#2	“periodontal disease” [MeSH Terms] OR “periodontal disease”	75,153
#3	“SPT” OR “supportive” OR “maintenance”	255,710
#4	“epidemiologic study” [MeSH Terms]	1,586,535
#5	“glycemic control”	15,689
#6	#1 AND #2 AND #3 AND #4 AND #5	4
#7	“recurrence” [MeSH Terms] OR “recurrence” OR “disease progression” [MeSH Terms] OR “progression”	684,263
#8	#1 AND #2 AND #4 AND #5 AND #7	7

最終検索日 2014年3月12日

参考文献：

- Costa FO, Miranda Cota LO, Pereira Lages EJ, Soares Dutra Oliveira AM, Dutra Oliveira PA, Cyrino RM, Medeiros Lorentz TC, Cortelli SC, Cortelli JR. Progression of periodontitis and tooth loss associated with glycemic control in individuals undergoing periodontal maintenance therapy : a 5-year follow-up study. *J Periodontol.* 2013 ; 84 : 595-605.
- Demmer RT, Holtfreter B, Desvarieux M, Jacobs DR, Jr., Kerner W, Nauck M, Völzke H, Kocher T. 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.* 2012 ; 35 : 2036-42.
- 日本糖尿病学会編. 科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン 2013. 南江堂 : 東京 ; 2013.
- Shichiri M, Kishikawa H, Ohkubo Y, Wake N. Long-term results of the Kumamoto Study on optimal diabetes control in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care.* 2000 ; 23 : B21-9.
- Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, Miyata T, Isami S, Motoyoshi S, Kojima Y, Furuyoshi N, Shichiri M. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus : a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract.* 1995 ; 28 : 103-17.
- The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1993 ; 329 : 977-86.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet.* 1998 ; 352 : 837-53.

関係論文の構造化抄録：

- 1) Costa FO, Miranda Cota LO, Pereira Lages EJ, Soares Dutra Oliveira AM, Dutra Oliveira PA, Cyrino RM, Medeiros Lorentz TC, Cortelli SC, Cortelli JR.

Progression of periodontitis and tooth loss associated with glycemic control in individuals undergoing periodontal maintenance therapy: a 5-year follow-up study.

J Periodontol. 2013;84:595-605.

目的：歯周治療のSPT期において血糖コントロール状態と歯周炎の進行と歯の喪失との関連を検討する。

研究デザイン：前向きコホート研究

研究施設：ブラジルの歯科医院

対象患者：SPT期の慢性歯周炎患者（初診時：中等度～重度）92名

暴露要因：SPT（5年間）、血糖コントロール状態（poor：HbA1c \geq 6.5%、good：HbA1c $<$ 6.5%、糖尿病なし）

主要評価項目：歯周炎の進行（BOP、PPD、CAL）、欠損歯数

結果：血糖コントロールが良好な群、非糖尿病の群に比べて、コントロール不良な群では歯周炎の進行（OR = 2.9）と欠損歯数の増加（OR = 3.1）が観察された。

結論：血糖コントロールの良否がSPT期の歯周炎の再発・進行に影響した。（レベル2）

- 2) Demmer RT, Holtfreter B, Desvarieux M, Jacobs DR, Jr., Kerner W, Nauck M, Völzke H, Kocher T.

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. 2012;35:2036-42.

目的：糖尿病の原因（1型・2型）や血糖コントロールと、歯周病の進行との関連を明らかにする。

研究デザイン：前向きコホート研究

研究施設：ドイツの地方都市および周辺の町

対象患者：性別・年齢別に抽出された住民と、同地区の病院から抽出された1型糖尿病患者3,300人。これを以下の6つのグループに分類した。糖尿病でない者、付随的な糖尿病患者、コントロール良好（HbA1c \geq 6.5%）な2型糖尿病患者、コントロール不良（HbA1c $>$ 7.0%）な2型糖尿病患者、コントロール良好な1型糖尿病患者、コントロール不良な1型糖尿病患者

暴露要因：5年間の経過

主要評価項目：プロービングポケット深さ（PPD）、アタッチメントロス（AL）

結果：PPDはコントロール不良な2型糖尿病患者で大きく増加した。ALはコントロール不良な1型・2型糖尿病患者で増加した。

結論：糖尿病は1型か2型かによらず、血糖コントロールの良否が歯周病の進行に関連していた。（レベル2）

- 3) Shichiri M, Kishikawa H, Ohkubo Y, Wake N.
Long-term results of the Kumamoto Study on optimal diabetes control in type 2 diabetic patients.
Diabetes Care. 2000;23:B21-9.

目的：細小血管障害を予防するうえで有効な血糖コントロール目標を設定する。
研究デザイン：400例未満のランダム化比較研究
研究施設：熊本県内のコミュニティ
対象患者：2型糖尿病患者 52名
暴露要因：厳格コントロール（インスリン3回以上/日）群と通常コントロール（インスリン1～2回/日）群
主要評価項目：小血管障害の発症と進行
結果：厳格に血糖コントロールすれば細小血管合併症は有意に予防できる。
結論：治療目標をHbA1c（JDS）6.5% [HbA1c（NGSP）6.9%] 未満とする。
（レベル1）

- 4) Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, Miyata T, Isami S, Motoyoshi S, Kojima Y, Furuyoshi N, Shichiri M.
Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study.
Diabetes Res Clin Pract. 1995;28:103-17.

目的：細小血管障害を予防するうえで有効な血糖コントロール目標を設定する。
研究デザイン：400例未満のランダム化比較研究
研究施設：熊本県内のコミュニティ
対象患者：2型糖尿病患者 52名
暴露要因：厳格コントロール（インスリン3回以上/日）群と通常コントロール（インスリン1～2回/日）群
主要評価項目：小血管障害の発症と進行
結果：厳格に血糖コントロールすれば細小血管合併症は有意に予防できる。
結論：HbA1cの治療目標を（JDS）6.5% [HbA1c（NGSP）6.9%] 未満とする。
（レベル1）

- 5) The Diabetes Control and Complications Trial Research Group.
The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus.
N Engl J Med. 1993;329:977-86.

目的：小血管障害を予防するうえで有効な血糖コントロール目標を設定する。
研究デザイン：400例以上のランダム化比較研究

研究施設：アメリカ

対象患者：1型糖尿病患者 711名

暴露要因：厳格コントロール（インスリン3回以上/日）群と通常コントロール（インスリン1～2回/日）群

主要評価項目：小血管障害の発症と進行

結果：厳格に血糖コントロールすれば小血管合併症は有意に予防できる。

結論：HbA1cの治療目標を（NGSP）7.0%未満とする。
（レベル1+）

6) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group.

Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33).

Lancet. 1998;352:837-53.

目的：糖尿病合併症を予防するうえで有効な血糖コントロール目標を設定する。

研究デザイン：400例以上のランダム化比較研究

研究施設：英国

対象患者：2型糖尿病患者 3,867名

暴露要因：厳格コントロール（インスリンもしくはSU剤）群と従来法治療（食事療法のみ）群

主要評価項目：小血管障害および大血管合併症の発症と進行

結果：厳格に血糖コントロールすれば小血管合併症は有意に予防できるものの大血管合併症の予防は血糖コントロールのみでは困難。

結論：小血管合併症を予防するうえでHbA1cの治療目標を（NGSP）7.0%未満とする。大血管合併症は他のリスクも考慮する。
（レベル1+）

糖尿病患者に対する歯周治療ガイドライン 改訂第2版 2014

2015年3月20日 第1版第1刷発行

編 集 特定非営利活動法人
日本歯周病学会

発行者 永 田 俊 彦

制作協力 医歯薬出版株式会社

乱丁、落丁の際はお取り替えいたします

印刷・永和印刷／製本・皆川製本所

本書の内容を無断で複写・複製・転載すると、著作権・出版権の侵害となることがあります。

