



### 歯周病とメタボリックシンドローム

大阪大学大学院歯学研究科 口腔分子免疫制御学講座 久保庭雅恵

#### 歯周病の発症と全身への影響

口腔内には800種を超える細菌種が存在するが、複合感染症である歯周病の原因菌は、Porphomonas gingivalisをはじめとする十数種のグラム陰性嫌気性桿菌であると考えられている。これらの歯周病菌は、多種多様な口腔常在菌とともに凝集塊を形成し、歯肉と歯の境界部に存在する溝(歯肉溝)にバイオフィルム(歯垢;デンタルプラーク)として生息する<sup>1)</sup>。口腔清掃不良によりバイオフィルム中の菌数が増加すると、まず歯肉に限局した炎症が惹起されて歯肉炎(gingivitis)の症状を呈する。その後、多くのケースで、歯の周囲に深さ4mm以上の歯肉溝(歯周ポケット)の形成がみられるようになり、バイオフィルム菌叢における歯周病菌の比率が高まり、歯根膜傷害や歯槽骨吸収などの深部歯周組織の破壊が特徴である歯周炎(periodontitis)へと移行する。いったん歯の周囲に歯周ポケットが形成されると、歯周ポケット内面上皮の潰瘍形成面から歯肉結合組織を通じて、バイオフィルム構成細菌の菌体そのもの、あるいはリポ多糖(LPS)や酵素などの病原因子、さらには、歯周病局所で産生されるサイトカインなどが血行性に遠隔組織や臓器へ移行し、全身に影響を与える。28本の歯が歯周病に侵され、すべての歯の全周に5mmの歯周ポケットが形成されたと仮定した場合、その潰瘍面積は約72cm<sup>2</sup>にも及ぶことから、軽微で大きな炎症巣が歯周病患者に恒常的に存

在しているといえる。

#### 歯周病の病態決定に関する因子

歯周病の病態は、その原因因子である細菌と宿主の免疫・炎症反応のバランスにより変化する。そして、この細菌と宿主との相互作用が歯周組織における上皮、結合組織および骨の代謝に影響を与え、歯周病の発症や進行をもたらす。加えて、全身疾患や喫煙などの後天的リスク因子や環境リスク因子、さらに個人が持つ遺伝的リスク因子が歯周組織における代謝と宿主反応を修飾し、歯周病の病態が決定される(図)。上述したように、歯周病は慢性炎症巣として全身疾患に影響を及ぼしう一方、全身疾患は歯周病の修飾因子となる場合があることから、糖尿病など特定の全身疾患と歯周病は双方向の関係にあると考えられている。歯周病とメタボリックシンドローム

過去20年間に、全身疾患と歯周病の相互関係についての疫学研究が勢力的に進められ、それらの研究を基に報告された複数のシステマティックレビューにより、糖尿病と歯周病および冠動脈性心疾患と歯周病との連関が強く示唆されている(表)。また、メタボリックシンドロームの基盤となる肥満と歯周病の相互関係については、1998年に日本から第一報が報告

された後、世界各地でも同様の研究が実施され、これらの結果を基にしたメタ解析において、肥満者では歯周炎リスクが有意に高まるという結果が示された(表)。一方、中年期の進行した

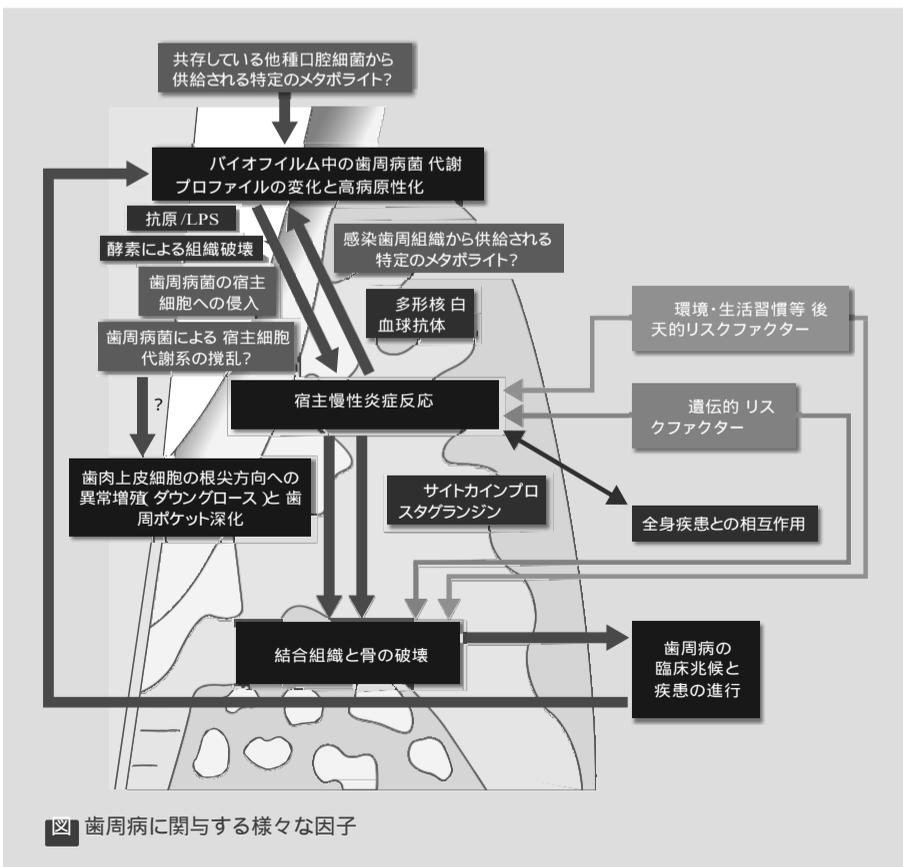


表 全身疾患と歯周病についてのシステマティックレビュー抜粋

対象疾患	リサーチエッセション	代表的システマティックレビューでの採択論文数と内訳	結論の要約	参考文献
糖尿病2型)	糖尿病罹患者の歯周炎のリスクは健康者と比べて高くなるのか	57 コホート研究 8、横断研究 49	2型糖尿病罹患者は健康者に比べて歯周組織のクリニカルアタッチメントロス(WMD=1.00、95%CI: 0.15~1.84)およびポケット深さ(WMD=0.46、95%CI: 0.01~0.91)が有意に大きい。	3)
糖尿病(1型および2型)	歯周病治療は糖尿病患者の血糖コントロール状態を改善するのか	7すべてランダム化比較試験、クロスオーバー試験2を含む	介入行為:歯肉縁上縁下歯石除去のみ、もしくは歯肉縁上縁下歯石除去+抗菌薬。研究期間:3/4ヵ月。糖尿病指標:HbA1c歯周治療はHbA1c値を有意に低下させる(WMD=-0.40、95%CI:-0.78~-0.01、p=0.04)	4)
冠動脈性心疾患(CHD)	歯周炎罹患者は健康者に比べてCHD発症リスクが高まるのか	29 コホート研究 7、横断/症例対照研究 22	コホート研究:歯周炎罹患患者ではCHD発症リスクが有意に高い(OR=1.34、95%CI: 1.27~1.42、p<0.0001)。横断/症例対照研究:歯周炎が存在するとCHDリスクが有意に高い(OR=2.35、95%CI: 1.87~2.96、p<0.0001)	5)
肥満	肥満者は歯周炎罹患リスクが高いのか	28(横断研究 28)	横断研究:肥満者は歯周炎リスクが有意に高い(OR=1.35、95%CI:1.23~1.47)。この傾向は若い成人、女性、非喫煙者で強まる。	6)

歯周炎罹患患者では、メタボリックシンドロームのリスクが有意に高まるという報告もある<sup>2)</sup>。

臨床歯周病学の代表的学術雑誌であるJournal of Clinical Periodontology誌2013年4月増刊号は、「歯周病と全身疾患」をテーマにした特別号で、糖尿病、心血管疾患、肥満などの個別疾患と歯周病の研究に加え、メタボリックシンドロームと歯周病の相互関係についても言及している<sup>7)</sup>。このなかで指摘されているように、本邦のメタボリックシンド

ロームの診断基準と欧米の基準が異なることから、わが国におけるこの分野での良質な臨床研究のさらなる推進が待たれる。

文献  
 1) Kuboniwa M, Lamont RJ: Periodontol 2000 52: 38-52, 2010  
 2) D'Aiuto F, et al: J Clin Endocrinol Metab 93: 3989-3994, 2008  
 3) Chávarry NG, et al: Oral Health Prev Dent 7: 107-127, 2009  
 4) Simpson TC, et al: Cochrane Database Syst Rev 12: CD004714, 2010  
 5) Braizot A, et al: Int Dent J 59: 197-209, 2009  
 6) Chaffee BW, Weston SJ: J Periodontol 81: 1708-1724, 2010  
 7) <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jcpe.2013.40.issue-s14/issueoc>



### 笑いとメタボリックシンドローム

福島県立医科大学医学部 疫学講座 大平哲也

#### 心理社会的ストレスとメタボリックシンドローム

メタボリックシンドロームに、食事、運動などの生活習慣が深く関連することはよく知られているが、近年、心理社会的ストレスの関与が報告されるようになってきた。ロンドン市役所職員35~55歳の男女10,308人を対象としたWhitehall II studyにおいては、職業ストレスとメタボリックシンドロームとの関連を14年以上にわたって前向きに検討した結果、慢性的に職業ストレスを感じている者とは比べて2.25倍(95%信頼区間1.31~3.85)メタボリックシンドロームになりやすいことが報告された<sup>1)</sup>。また、閉経前の地域住民女性を対象としたHealthy Women Studyにおいても、432人を平均15年間追跡調査した結果、うつ症状およびストレスフルなライフイベントはどちらもメタボリックシンドロームの発症リスクを上昇させることが明らかにされている<sup>2)</sup>。しかしながら、ネガティブなストレ

スに対する介入は困難な場合が多く、メタボリックシンドロームに対しての心理的介入については、あまり効果がないことが報告されている<sup>3)</sup>。このような背景のもと、近年、笑い、生きがいなどのポジティブな感情の介入効果が注目されるようになってきた。

#### 笑いと糖尿病との関連

中高年の糖尿病患者19人を対象とした研究では、最初の日に参加者に対して昼食後に糖尿病の講義を40分間聴いてもらい、次の日は同じ昼食後にB&Bの漫才を40分間鑑賞し笑ってもらい、昼食前と昼食後2時間の血糖値を測定し比較した結果、講義の日においては血糖値が151mg/dLから274mg/dLに急上昇したのに対し、漫才の日では178mg/dLから255mg/dLにとどまり、笑いによって血糖値の上昇が抑えられる可能性が示された<sup>4)</sup>。

そこで、筆者らは秋田県I町および大阪府Y市M地区住民のうち、2007~2008年に健診を受診した4,780人(男性1,786人、女性2,994人、平均年

齢59歳)を対象として、日常生活における声を出して笑う頻度と糖尿病の有病率との関連を検討した。その結果、毎日声を出して笑っている人に比べて、週に1~5日程度笑っている人は1.26倍(95%信頼区間0.97~1.65)、月に1~3日もしくはほとんど笑っていない人は1.51倍(同1.08~2.11)糖尿病の有病率が高かった(図)。また、男女別にみると、男性に比べて女性のほうが顕著に笑いとう糖尿病との関連がみられた。さらに、この集団を3年間追跡調査し、笑いの頻度とう糖尿病発症

290人、女性148人)であり、笑いの頻度との関連を検討した結果、メタボリックシンドロームを有するリスクは、毎日声を出して笑っている人に比べて、週に1~5日の人は1.04倍(95%信頼区間0.82~1.33)、月に1~3日もしくはほとんど笑っていない人は1.11倍(同0.80~1.53)であり、笑いの頻度とうメタボリックシンドロームとの有意な関連はみられなかった。さらに、メタボリックシンドロームの構成因子との関連をそれぞれ検討した結果、笑いの頻度は糖異常とのみ有意

との関連を前向きに検討した結果、女性においてのみ笑いの頻度とう糖尿病発症との有意な関連がみられ、毎日声を出して笑っている人に比べて、週に1~5日の人は1.14倍(95%信頼区間0.94~2.21)、月に1~3日もしくはほとんど笑っていない人は2.23倍(同1.17~4.25)糖尿病発症のリスクが高かった。

笑いとうメタボリックシンドローム

次に、前述の対象者において、笑いの頻度とうメタボリックシンドロームとの関連を検討した。4,780人中、わが国のメタボリックシンドロームの基準にあてはまった者は438人(男性

な関連がみられた。したがって、笑いはメタボリックシンドロームの構成因子のうち、糖異常とより強く関連すると考えられた。

笑いの効果についてのメカニズム

笑いの糖異常に対する効果のメカニズムの一つとして、笑うことそのものが運動になっている可能性が指摘されている。笑っている間の消費カロリーは安静時から10~20%増加し、1日10~15分間の笑いは、1日のエネルギー消費を10~40kcal増加させることが報告されている<sup>5)</sup>。また、笑うことがストレス解消に繋がることによって、交感神経系の緊張を減らした

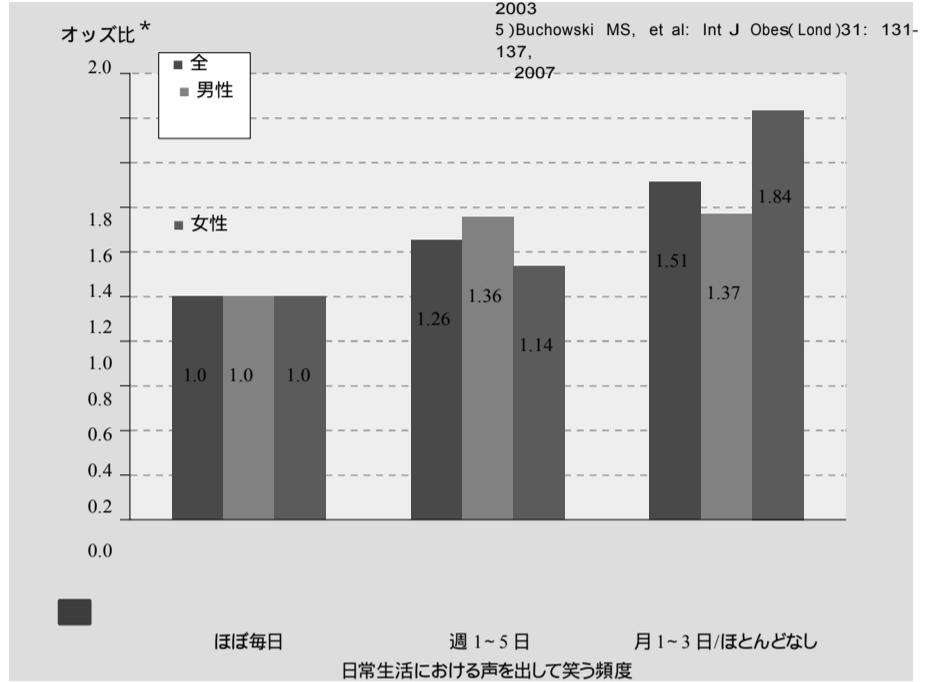
り、視床下部-下垂体-副腎皮質系などの内分泌系に影響する可能性がある。すなわち、インスリン抵抗性を改善させたり、コルチゾールの分泌を減らしたりすることによって、血糖値に良い作用を及ぼす可能性が考えられる。

現在、筆者らは大阪大学内分泌・代謝内科学教室と共同で糖尿病外来患者を対象とした「笑って健康教室」を実

施しており、こうした介入研究によって、より笑いとうメタボリックシンドロームとの関連がより明らかになることが期待される。

文献

- 1) Chandola T, et al: BMJ 332: 521-525, 2006
- 2) Raikkönen K, et al: Diabetes Care 30: 872-877, 2007
- 3) Claesson M, et al: J Intern Med 260: 320-331, 2006
- 4) Hayashi K, et al: Diabetes Care 26: 1651-1652, 2003
- 5) Buchowski MS, et al: Int J Obes(Lond)31: 131-137, 2007



声を出して笑う頻度とう糖尿病との関連  
\*ほぼ毎日笑う人に対する、性、年齢、肥満度調整後のオッズ比



## 糖尿病腎症における地域連携の今後の展望

杉本クリニック 杉本英克

食事習慣の変化とう運動不足によって、糖尿病患者は増加し続けている。厚生労働省による2011年度の「国民健康栄養調査」では、成人の10.9%が「糖尿病が強く疑われ」、16.2%が「糖尿病を否定できない(いわゆる予備群である可能性が高い)」と報告されている。両者を合わせると27.1%となり、成人の4分の1以上が耐糖能障害を有することになる。成人男性だけをみると「糖尿病が強く疑われる」のは15.7%、「糖尿病を否定できない」のは17.3%、両方で33.0%と極めて高い耐糖能障害の有病率である。

糖尿病は、3大合併症の網膜症、腎症、神経障害だけでなく、脳梗塞、虚血性心疾患、末梢動脈閉塞症などの動脈硬化性疾患の合併も問題となる。特に腎不全になると、心血管障害の合併率が上昇するために、前述の合併症は互いに関連しあって重大な結果を招く可能性を考える必要がある。日本透析学会の集計によると、2012年の透析新規導入は38,165名であったが、糖尿病腎症が原因で透析導入にいたった患者が44.1%を占めていて、1998年に慢性糸球体腎炎を逆転して以来、常に透析導入原疾患のトップであり続けている。糖尿病腎症を重症化させないために早期からの治療が必要である。しかし、現実には糖尿病腎症第3期(表)にいたって初めて医療機関を受診する症例も多い。

北九州市における患者の受診行動範囲は、市内均等ではない傾向がある。すなわち、市の東半分は

JR日豊線や国道10号に沿った南北の受診・紹介行動がみられ、一方、西半分はJR鹿児島線や国道3号に沿った患者行動意識がみられる。したがって、東部地区では小倉北区・南区を中心として、内科医と眼科医で「豊の国 糖尿病とう眼研究会」を2004年2月より毎年2回開催し、両分野の医師集団による病診連携を中心として勉強を続けている。市の西部地区でも2004年より「響・内科眼科糖尿病診療連携の会」を続けている。さらに、透析予防への取り組みを目指して、2006年3月から「豊の国 糖尿病とう腎研究会」を立ち上げ、市の東部地区を中心とした内科医と腎臓専門医の連携を目指した勉強会を継続している。糖尿病を多く診療している内科医と腎臓専門医が最新の治療傾向を互いに熟知しあうのみでなく、糖尿病腎症早期から両科で併診していく体制の構築が目標である。

北九州市行政とう北九州市医師会が中心となって、国民健康保険におけ

る特定健診に血清クレアチニン値測定を加えて慢性腎臓病対象者を抽出し、「かかりつけ医」への受診を促したうえで腎臓専門医との併診を行って透析導入を減少させる体制が確立している。上記の体制に透析導入原疾患の1位である「糖尿病」の早期治療導入促進への新体制組み込みが、2012年より検討され始めている。「市行政」、「かかりつけ医」、「腎臓専門医」の連携により北九州市全域での透析導入が減少することを期待したい。

表 糖尿病腎症病期分類

病期	臨床的特徴		備考 (主な治療法)
	尿蛋白(アルブミン)	GFR(Ccr)	
第1期 (腎症前期)	正常	正常 ときに高値	血糖コントロール 厳格な
第2期 (早期腎症)	微量アルブミン尿	正常 ときに高値	血糖コントロール 降圧治療
第3期 A (顕性腎症前期)	持続性蛋白尿	ほぼ正常	厳格な血糖コントロール 降圧治療・蛋白制限食
第3期 B (顕性腎症後期)	持続性蛋白尿	低下	厳格な降圧治療 蛋白制限食
第4期 (腎不全期)	持続性蛋白尿	著明低下 (血清Cr上昇)	厳格な降圧治療 低蛋白食・透析療法導入
第5期 (透析療法)	透析療法中		移植

降圧療法については、『高血圧治療ガイドライン(日本高血圧学会)』(2009年)を参照のこと (糖尿病性腎症に関する合同委員会報告 日腎会誌44(1)2002より)