

## 日本人高齢者における歯周病と糖尿病との関連 ～わが国におけるエビデンスの検索～

研究分担者 平田 匠 北海道大学大学院医学研究院・准教授

### 研究要旨

歯周病と糖尿病の関連については、近年、国内外から多くの報告が散見されているが、多くは中年者を対象とした報告であり、高齢者に限定して歯周病の予防・治療が糖尿病の発症予防・重症化予防に寄与しているかについては明らかでない。そこで、本研究では、同テーマにおける現時点での我が国のエビデンスを整理した。その結果、日本人高齢者に限定して歯周病（またはその関連指標）と糖尿病（または糖代謝異常）との関連を検討した論文はわずか6論文であり、しかも、そのすべてが観察研究（横断研究4論文・縦断研究2論文）の論文であることが明らかとなった。また、因果関係を推定できる縦断研究は、いずれも、糖尿病または糖代謝異常の有無が歯周病の発症・進行と関連したかを検討したものであり、日本人高齢者において歯周病の有無が糖尿病の発症・重症化と関連することを検討した論文は認められなかった。以上より、日本人高齢者における歯周病と糖尿病の関連についてのエビデンスは現時点で十分ではなく、高齢者における歯科—医科連携を推進するためのエビデンスを構築する上で今後積極的に検討すべき課題の1つであることが明らかとなった。

### A. 研究目的

近年の高齢化に伴い、高齢者における糖尿病患者数は増加傾向を認めている。令和元年国民健康・栄養調査の結果によると、「糖尿病が強く疑われる者」と「糖尿病の可能性を否定できない者」をあわせた割合は、前期高齢者（65～74歳）の39.2%、後期高齢者（75歳以上）の38.1%となっている。この割合は他の年齢階級と比較しても著しく高い。高齢者における糖尿病の特徴として、動脈硬化性疾患の発症・死亡が多いことに加え、認知機能低下・認知症・フレイルの発生とも強く関連することから、高齢者における糖尿病の発症予防・重症化予防が公衆衛生上の課題とされている。

糖尿病の発症予防・重症化予防を図る上で生活習慣（食事・身体活動等）の改善を図ることが重要であるが、それに加えて、口腔衛生の保

持が糖尿病の発症予防・重症化予防にも寄与する可能性が示唆されている。日本歯周病学会が発行している糖尿病患者に対する歯周治療ガイドライン改訂第2版において、「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」との推奨文が記載されているだけでなく、日本糖尿病学会が発行している糖尿病治療ガイドにおいても、糖尿病の慢性合併症の1つとして歯周病が挙げられており、糖尿病患者において歯周病が重症化するだけでなく、歯周病治療により歯周組織における慢性炎症が改善すると、それに伴って血糖コントロールも改善するとの報告があることが記載されている。

歯周病と糖尿病の関連については、近年、国内外から報告が散見されているが、多くは中年者を対象としていることもあり、高齢者におい

て歯周病の予防・治療が糖尿病の発症予防・重症化予防に寄与しているかについては明らかにされていない。実際、日本老年医学会と日本糖尿病学会の合同委員会により作成された高齢者糖尿病診療ガイドライン2017においても、「高齢者糖尿病ではどのような合併症を評価すべきか？」との設問に対し、歯周病が評価項目の1つとして記載されているのみで、歯周病の予防・治療が糖尿病の発症予防・重症化予防に寄与する可能性については全く言及されていない。

そこで、本分担研究では、「日本人高齢者における歯周病の予防・治療が糖尿病の発症予防や重症化予防に寄与するか否か」という研究テーマを設定し、現時点における我が国のエビデンスを整理することとした。

## B. 研究方法

本研究では、日本歯周病学会が発行している糖尿病患者に対する歯周治療ガイドライン2017に記載されている文献ストラテジーの内容を参考にして、電子文献データベースであるPubMedを用いた文献検索を行った。本研究における検索式は以下の通りとした。

Filters : Humans

- # 1 : “Diabetes Mellitus” [MeSH]
- # 2 : “Glycated Hemoglobin A” [MeSH]
- # 3 : # 1 OR # 2
- # 4 : “Periodontal Diseases” [MeSH]
- # 5 : # 3 AND # 4
- # 6 : “Aged” [MeSH]
- # 7 : “Elderly” [tiab]
- # 8 : # 6 OR # 7
- # 9 : “Japan”
- # 10 : # 5 AND # 8 AND # 9

上記の検索式で検索された各論文に対して、

本研究のテーマである「日本人高齢者における歯周病の予防・治療が糖尿病の発症予防や重症化予防に寄与するか否か」に合致すると思われる論文か否かを論文の要旨により判定した。その後、研究テーマに合致すると判断した各論文の全文を読み、研究結果としてまとめた。

## C. 研究結果

本研究において、PubMedによる文献検索を行った結果は以下の通りであった。

Filters : Humans

- # 1 : “Diabetes Mellitus” [MeSH] 379,900
- # 2 : “Glycated Hemoglobin A” [MeSH] 35,180
- # 3 : # 1 OR # 2 384,122
- # 4 : “Periodontal Diseases” [MeSH] 79,966
- # 5 : # 3 AND # 4 2,545
- # 6 : “Aged” [MeSH] 3,236,729
- # 7 : “Elderly” [tiab] 222,652
- # 8 : # 6 OR # 7 3,270,433
- # 9 : “Japan” 721,041
- # 10 : # 5 AND # 8 AND # 9 49

上記の検索式で検索された各論文に対して、本研究のテーマに合致すると思われる論文か否かを論文の要旨により判定した結果、6論文がテーマに合致すると判定された。なお、日本人の高齢歯周病患者のみを対象とした介入研究（歯周病治療により血糖コントロールが改善するかを検討した介入研究）の論文は存在せず、日本人の高齢者に限定して歯周病（またはその関連指標）と糖尿病（または糖代謝異常）との関連を検討した論文はすべて観察研究（横断研究・縦断研究）の論文であった。本テーマに合致した6研究論文の概要について以下に示す。

## 1) 横断研究 (4 論文)

### A) (参考文献 1)

66—80 歳の高齢男性糖尿病患者 112 名を対象として、血糖コントロール良好群 (HbA1c 7.0%未満) と血糖コントロール不良群 (HbA1c 7.0%以上) で歯周病に関する各種指標を比較した結果、血糖コントロール不良群でクリニカルアタッチメントレベルの平均値およびプロービング時の出血を認める割合が高かった。一方、喪失歯数や歯周ポケットの深さは両群で差を認めなかった。

(共変量なし)

### B) (参考文献 2)

69—80 歳の高齢循環器疾患患者 239 名を対象として、糖尿病を有さない群と糖尿病を有する群で歯周病に関する各種指標を比較した結果、歯周ポケットの深さ・クリニカルアタッチメントレベルの平均値・プロービング時の出血を認める割合のいずれにおいても、両群で差を認めなかった。一方、残存歯数 10 本未満の割合は糖尿病を有する群で糖尿病を有さない群と比較して有意に高かった。

(共変量なし、糖尿病の有無と残存歯数 10 本未満との関連を検討する際に、肥満での調整を実施)

### C) (参考文献 3)

75 歳または 80 歳の健診受診者 14, 551 名を対象として、歯科受診をしていない群と歯周病治療のための歯科受診をしている群で糖尿病 (空腹時血糖 126 mg/dL 以上、HbA1c 6.5%以上、または抗糖尿病薬服用者) の有病リスクを検討した結果、歯周病治療のための歯科受診をしている群で糖尿病の有病リスクが有意に低かった (多変量調整オッズ比: 0.74、95%信頼区間: 0.66—0.82)。

(共変量: 年齢、性別、喫煙習慣、20 歳以降の体重増加の有無、BMI、運動習慣、食事を

食べる速さ)

### D) (参考文献 4)

70 歳以上の地域在住高齢者 141 名を対象として、糖尿病を有さない群と糖尿病を有する群で各種歯科指標を比較した結果、CPI コード 3 または 4 となる者の割合は両群で差を認めず、多変量調整した機能歯ユニット数も両群で差を認めなかった。

(共変量なし、多変量調整機能歯ユニット数を算出する際に、性別、口腔衛生状態、喫煙歴での調整を実施)

## 2) 縦断研究 (2 論文)

### A) (参考文献 5)

70 歳以上の都市部在住の一般住民 125 名を対象として、耐糖能異常を有さない群 (HbA1c 6.0%未満) を対照とした耐糖能異常を有する群 (HbA1c 6.0%以上または抗糖尿病薬使用者) の 3 年間における歯周病の発症リスクを評価した結果、有意な発症リスク上昇を認めなかった (多変量調整リスク比: 0.86、95%信頼区間: 0.36—2.06)。

(共変量: 性別・収入・教育歴・喫煙歴・ベースライン時の歯数・ベースライン時の平均クリニカルアタッチメントレベル・歯科受診パターン・ブラッシングの頻度)

### B) (参考文献 6)

70 歳以上の都市部在住の一般住民 244 名を対象として、糖尿病を有さない群を対照とした糖尿病を有する群の 8 年間における歯周病の発症リスクを評価した結果、共変量に血清アスコルビン酸を投入した場合は有意な発症リスク上昇を認めなかった (多変量調整リスク比: 1.15、95%信頼区間: 0.98—1.34) が、共変量に血清  $\alpha$  トコフェロールを投入した場合は有意な発症リスク上昇となった (多変量調整リスク比: 1.19、95%信頼区間: 1.02—1.39)。

(共変量：性別・教育歴・喫煙歴・ベースライン時の歯数・ベースライン時の平均クリニカルアタッチメントレベル・歯科受診の有無・歯間清掃器具使用の有無・ブラッシングの頻度)

## D. 考察

今回、「日本人高齢者における歯周病の予防・治療が糖尿病の発症予防や重症化予防に寄与するか否か」という研究テーマに対し、現時点における我が国のエビデンスを整理した。その結果、日本人高齢者に限定して歯周病（またはその関連指標）と糖尿病（または糖代謝異常）との関連を検討した論文はわずか6論文であり、しかも、そのすべてが観察研究（横断研究4論文・縦断研究2論文）の論文であることが明らかとなった。また、因果関係を推定できる縦断研究は、いずれも、糖尿病または糖代謝異常の有無が歯周病の発症・進行と関連したかを検討したものであり、日本人高齢者において歯周病の有無が糖尿病の発症・重症化と関連することを検討した論文は認められなかった。さらに、横断研究の論文においても、歯周病（またはその関連指標）と糖尿病（または糖代謝異常）の関連は一定でなく、非高齢者で認められるような歯周病と糖尿病の強い関連は示唆されなかった。ちなみに、横断研究では関連の時間性を有さないため、因果関係を推定することは原則として不可能である。

日本人高齢者において歯周病の予防・治療が糖尿病の発症予防や重症化予防に寄与するか否かを検証するには、多くのハードルがあり、それらを克服する必要がある。代表的なハードルを以下に挙げる。

### (1) 血液検査の実施

本研究テーマにおけるアウトカムは「糖尿病の発症予防」または「糖尿病の重症化予防」となるが、糖尿病の発症や重症化の有無を正確に

判定するには血液検査が不可欠である。しかし歯科の日常臨床で血液検査を行うことはあまりなく、研究を実施できる歯科医療機関は限定されることが予想される。

### (2) 交絡因子・効果修飾因子や共介入バイアスへの対処

糖尿病の発症予防効果や重症化予防効果を判定する場合に注意すべき点として、歯周病の予防・治療以外の多くの要因が糖尿病の発症や重症化の予防に寄与することが挙げられる。例えば、食事療法（エネルギー摂取制限・糖質摂取制限）や運動療法（身体活動量・運動量の増加）は血糖コントロールを改善させるため、歯周病予防・歯周病治療による糖尿病発症や重症化の予防効果を正確に見積もるためには、これらの影響を除外しなければならない。同様に、糖尿病の重症化予防効果を見積もる際、糖尿病患者で薬物療法を実施している場合は、経過中に薬剤の投与量が増加していないかを確認する必要がある（薬剤の投与量・種類が増加している場合は血糖コントロールが改善していても薬剤の投与量・種類の増加による影響を否定できない）。介入研究を行う場合においても、研究期間内にエネルギー摂取量や身体活動量が大きく変化しないよう努めるとともに、薬剤の用量変更に関しては事前にプロトコルを定めておく必要がある（共介入バイアスの原因となるため）。研究実施の際には、これら交絡因子や効果修飾因子の測定が必須であり、観察研究や介入研究を実施する上でのハードルとなっている。近年ではレセプトデータ等を活用した研究も行われているが、これら交絡因子や効果修飾因子の測定が限定的であることから、傾向スコアの活用など研究デザイン上の工夫が必要となる。

これらのハードルを克服するためには、歯科

医師・内科医師といった臨床医のみならず、研究デザインに精通した疫学者や統計解析に精通した生物統計家、さらにレセプトデータを含むビッグデータを活用した研究を行う場合には、データサイエンスの専門家と連携して共同研究を行っていく必要がある。現時点では、高齢者において歯周病の予防・治療が糖尿病の発症・重症化予防につながることを示す積極的なエビデンスは乏しく、高齢化社会を迎えている現代においては、直ちに検証すべき課題の1つであるといえるだろう。

## E. 結論

本研究では、「日本人高齢者における歯周病の予防・治療が糖尿病の発症予防や重症化予防に寄与するか否か」という研究テーマに関して、現時点における我が国のエビデンスを整理した。その結果、日本人高齢者に限定して歯周病（またはその関連指標）と糖尿病（または糖代謝異常）との関連を検討した論文はわずか6論文であり、しかも、そのすべてが観察研究（横断研究4論文・縦断研究2論文）の論文であることが明らかとなった。また、因果関係を推定できる縦断研究は、いずれも、糖尿病または糖代謝異常の有無が歯周病の発症・進行と関連したかを検討したものであり、日本人高齢者において歯周病の有無が糖尿病の発症・重症化と関連することを検討した論文は認められなかった。日本人高齢者において歯周病の予防・治療が糖尿病の発症予防や重症化予防に寄与するか否かを検討するには、歯周病を診療する歯科医師と糖尿病を診療する内科医師との共同研究が不可欠であり、研究の実施が困難であることも予想されるが、高齢者において歯科—医科連携を進める上での重要なエビデンスになることは確実であるため、今後わが国で多くの研究がなされることを期待したい。

## <参考文献>

(1) Aoyama N, et al. Increased oral *Porphyromonas gingivalis* prevalence in cardiovascular patients with uncontrolled diabetes mellitus. *Int Heart J* 2018; 59: 802-807.

(2) Aoyama N, et al. Japanese cardiovascular disease patients with diabetes mellitus suffer increased tooth loss in comparison to those without diabetes mellitus -A cross-sectional study. *Intern Med* 2018; 57: 777-782.

(3) Saito M, et al. Association between dental visits for periodontal treatment and type 2 diabetes mellitus in an elderly Japanese cohort. *J Clin Periodontol* 2017; 44: 1133-1139.

(4) Ueno M, et al. Association between diabetes mellitus and oral health status in Japanese adults. *Int J Oral Sci* 2010; 2: 82-89.

(5) Iwasaki M, et al. Longitudinal relationship between metabolic syndrome and periodontal disease among Japanese adults aged  $\geq 70$  years: the Niigata Study. *J Periodontol* 2015; 86: 491-498.

(6) Iwasaki M, et al. Relations of serum ascorbic acid and  $\alpha$ -tocopherol to periodontal disease. *J Dent Res* 2012; 91: 167-172.

## G. 研究発表

1. 論文・著書

該当なし

2. 学会発表・講演

該当なし

## H. 知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許取得

該当なし

### 2. 実用新案登録

該当なし

### 3. その他

該当なし