

令和3年度厚生労働省科学研究費補助金
循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業

「生涯にわたる循環器疾患の個人リスクおよび集団リスクの評価ツールの開発及び臨床応用のための研究(20FA1002)」2021年度分担研究報告書

9. 富山職域コホート研究

研究分担者	櫻井 勝	金沢医科大学医学部	衛生学	准教授
研究協力者	中川 秀昭	金沢医科大学医学部	衛生学	客員教授
	石崎 昌夫	金沢医科大学医学部	衛生学	教授
	森河 裕子	金沢医科大学看護学部		教授
	米田 一香	金沢医科大学医学部	衛生学	大学院生

研究要旨

富山職域コホートは、富山県にある企業の従業員を追跡する職域コホートである。就労中の男女、特に地域ではコホート設定が困難な働き盛りの中高年男性における循環器疾患発症リスクの評価や、リスクと就業状態の関連等の検討を行っている。

2021年度は、歯周病と糖尿病発症の関連について検討した。2004年に実施した歯科検診の結果をベースラインとし、12年間の健康診断の追跡から糖尿病の発症を確認した。歯周病の有病率は男性で41.9%、女性で29.5%であり、男性において、歯周病有病者では糖尿病発症リスクが有意に高かった。男性においては、非肥満者、非喫煙者などともとも糖尿病発症リスクの高くない者で有意に高かった。また、交代勤務者で、歯周病は有意な糖尿病発症リスクと関連しており、歯周病のコントロールと同時に、歯みがき習慣などを通じた規則正しい生活習慣の見直しが、交代勤務者の糖尿病発症予防に有用である可能性が示唆された。

A. 研究目的

富山職域コホートは、富山県にある金属製品製造業事業所の従業員およびその退職者を追跡する職域コホートである。就労中の男女、特に地域ではコホート設定が困難な働き盛りの中高年男性における生活習慣病・循環器疾患のリスク評価や、リスクと就業状態の関連等の検討を行っている。

B. 研究方法

富山県にあるアルミ製品製造業企業の黒部北陸地区の従業員を対象としたコホートである。1980年以降、研究者が産業医として従業員の健康管理を継続して行っている。

コホート規模は従業員約8,000人および退職者約3,300名で、男女比は約2対1である。

本コホートは職域コホートであるため、従業員全体が毎年ほぼ100%の受診率で健診を受診しており、各種検査値の高い率での経年追跡が可能である。また現業系従業員では転勤が少なく、途中退職も比較的小ないため長期の追跡が可能である。

1980年以降、定期健康診断に追加して、栄養調査や睡眠調査などの質問調査や、インスリンや高感度CRP、骨格筋量などの体組成測定など、独自の調査を追加して実施しており、各種要因とその後の糖尿病等循

環器疾患発症との関連についての検討が可能である。

本コホート研究グループでは対象事業所での産業医活動を通して、在職中の脳卒中、虚血性心疾患、悪性新生物、精神疾患等の発症および死亡の把握、健診データ追跡による在職中の高血圧、糖尿病、高脂血症等の発症の把握を行っている。また、一般に職域コホートでは定年退職後の疾患発症の追跡が困難であるが、本コホートでは1990年以降退職者について郵送による退職後健康調査を実施し、生活習慣病の治療状況、脳血管疾患・心疾患の発症および死亡を追跡している。2021年の調査では、2017年1月以降の退職者599名に対して507名の調査票を回収した(回収率84.6%)。このうち、13名について心血管疾患の発症(脳卒中3名、心臓病10名)が自己申告された。これらの対象者に対して、医療機関での診療録の閲覧の同意を得た上で医療機関での診療録調査を実施しているが、昨年度から新型コロナウイルス感染症の流行により医療機関への訪問調査はできておらず、今後、流行状況を見て実施する予定である。

C. 研究結果

歯周病と糖尿病発症との関連
(Periodontitis and risk of incident diabetes in Japanese men and women: a cohort study.)

【背景】歯周病は全身の慢性炎症、インスリン抵抗性を介して糖尿病に影響を与えることが知られている。同様に、糖尿病は、高血糖状態による唾液分泌低下に伴う口腔内乾燥や免疫力の低下、歯槽骨吸収の促進などを介して歯周病の進展に影響を与えることが知られている。このように、糖尿病と歯周病の関連において、今回は非糖尿病患者の追跡コホート研究から、歯周病が糖尿病発症に及ぼす影響や、それに関連する要因を検討した。

【方法】対象者は、富山県の金属製品製造業事業所の従業員で、2004年に実施した歯周病検診を受診し、耐糖能異常がない35歳から55歳までの2,276名(男1,365名、女911名)である。歯周病の評価は、WHO Oral Health Surveys, Basic Methods, 4th editionに基づき、専用の探針(プローブ)を用いて各歯のCommunity Periodontal Index (CPI)を測定し、CPIの最大値から歯周病状態を判定した。CPIは0(健全歯肉)、1(出血)、2(歯石)、3(浅いポケット)、4(深いポケット)の5段階で評価し、CPI0、1を歯周病なし、CPI2-4を歯周病ありと判定した。2016年までの定期健康診断の結果から、糖尿病の発症(空腹時血糖値126 mg/dL以上、HbA1c 6.5%以上、または薬物治療の開始)を確認した。比例ハザードモデルを用いて、歯周病有病者の糖尿病発症ハザード比を算出した。多変量調整には、年齢、肥満の有無、糖尿病家族歴、喫煙習慣、飲酒習慣、運動習慣、高血圧・脂質異常症の有無、摂取エネルギー量、食物繊維摂取量を用いた。また、男性においては肥満の有無、喫煙状態、交代勤務の有無で層化解析を行った。

【結果】歯周病の有病率は、男性41.9%、女性29.5%であった。歯周病を有する者は、年齢が高く、ベースラインの空腹時血糖値、HbA1c値は有意に高値であった。

12年間の糖尿病発症率(対千人年)は、男性の歯周病なし12.0、歯周病あり17.8、女性の歯周病なし8.1、歯周病あり17.1であった。歯周病を有する者では、歯周病がない者と比較して、糖尿病発症ハザード比(95%信頼区間)は男性で1.37(1.01-1.85)と有意に上昇していた。女性では1.37(0.72-2.57)とハザード比の値は男性と同程度であったが有意な上昇は認めなかった。男性の歯周病による糖尿病発症リスクは、非肥満者、非喫煙者、および交代勤務者で有意な上昇を認めた(図)。

【考察】歯周病と糖尿病はお互いの発症・進展において交互に影響していることが知られている。歯周病は慢性炎症やインスリン抵抗性を介して糖尿病を悪化させ、また歯周病の改善は糖尿病患者の血糖コントロールを改善することも知られている。一方で、糖尿病状態では、高血糖により唾液分泌が低下し、口腔内乾燥をきたしやすいこと、高血糖状態による免疫力低下により歯周病をはじめとした易感染性状態にあること、さらに、糖尿病では歯槽骨吸収が促進され、歯周病を悪化させること、などが知られている。厚生労働省の平成28年歯科実態調査によると、歯周ポケット（4mm以上）の保有者の割合は年齢とともに増加し、45歳以上では過半数を占めている。このように中年以降に比較的高有病率の高い歯周病は、中年以降発症する生活習慣病にも大きく影響している可能性があるが、この関連を検討するには非糖尿病患者の前向き観察が必要となる。そこで今回、我々の実施する職域コホート研究から、歯周病と糖尿病発症の関連を前向きに検討した。

本研究の結果、男性において歯周病の有病が有意に糖尿病発症リスクを高めることが確認された。女性においては男性と同等のハザード比にも関わらず統計学的に有意な関連が認められなかったのは、女性においては歯周病の有病者および糖尿病の発症者が男性と比較して少ないことも影響している可能性が考えられた。

歯周病と糖尿病発症との有意な関連を認めた男性においては、特に非肥満者、非喫煙者、交代勤務者で有意な関連を認めた。非肥満者、非喫煙者で有意な関連を認めた原因としては、肥満や喫煙自体が糖尿病発症リスクであり、これらの強力なリスク因子を有する者では、相対的に歯周病の糖尿病発症への寄与が小さい可能性があり、非肥満者、非喫煙者といった糖尿病発症リスクの

高くない者において、より歯周病の有病が糖尿病発症に寄与している可能性が考えられた。

交代勤務者で歯周病が糖尿病発症リスクを高めている、という結果については、交代勤務者では歯周病そのものが糖尿病発症リスクを高めているだけでなく、歯周病の存在が歯みがき習慣を中心とした生活習慣の乱れの指標となっている可能性も考えられた。一般的には、交代勤務者では、食事や睡眠をはじめとした生活習慣が不規則なため、生活習慣が乱れやすいことが知られている。一方で、食後や就寝前の歯みがきの徹底など、歯みがき習慣を通じて、食事時間などの生活習慣を幅広く見直すことができる可能性があり、本研究の結果は、歯周病を有する交代勤務者をターゲットとした糖尿病発症予防のための保健指導の有用性および必要性を示唆するものであった。

【結語】歯周病は糖尿病発症のリスク要因であることが明らかとなった。非肥満者、非喫煙者など糖尿病発症リスクが高くないの方が、糖尿病発症への歯周病の影響が顕著であった。また、交代勤務者では、歯周病のコントロールと同時に、歯みがき習慣などを通じた規則正しい生活習慣の見直しも、糖尿病発症予防に有用である可能性が示唆された。

D. まとめ

富山職域コホートでは、今後も生活習慣や職業因子などと代謝異常や循環器疾患の発症との関連を横断研究や縦断研究によって検討し、その研究の成果を発表していきたい。

E. 健康危機情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Sakurai M, Ishizaki M, Morikawa Y, Kido T, Naruse Y, Nakashima Y, Okamoto C, Nogawa K, Watanabe Y, Suwazono Y, Hozawa A, Yoshita K, Nakagawa H. Frequency of consumption of balanced meals, body weight gain, and incident risk of glucose intolerance in Japanese men and women: a cohort study. *J Diabetes Invest* 12 (5):763-770, 2021.

2. Yamasaki N, Sakurai M, Kobayashi J, Morikawa Y, Kido T, Naruse Y, Nogawa K, Suwazono Y, Ishizaki M, Nakagawa H. The association between anthropometric indices of obesity and chronic kidney disease in middle-aged Japanese men and women: A cohort study. *Intern Med* 60 (13):2007-2015, 2021.

2. 学会発表

1. 森河裕子, 櫻井 勝, 石崎昌夫, 城戸照彦, 中川秀昭, 寺西敬子, 成瀬優知, 岡元千明, 中島有紀. 男性労働者のヘルスリテラシーと生活習慣の関連に関する年齢階級別検討. 第94回日本産業衛生学会, 松本, 2021年

2. 中島有紀, 岡元千明, 櫻井 勝, 森河裕

子, 城戸照彦, 成瀬優知, 中川秀昭. 40歳未満の肥満を合併した健診有所見者への1ヵ月間の減量プログラムの効果. 第94回日本産業衛生学会, 松本, 2021年.

3. 森河裕子, 櫻井 勝, 石崎昌夫, 寺西敬子, 城戸照彦, 永山栄美, 成瀬優知, 中川秀昭. 職域集団のヘルスリテラシーと地域および職場のソーシャルキャピタルの関連. 第57回日本循環器病予防学会, 名古屋, 2021年.

4. 櫻井 勝, 米田一香, 森河裕子, 城戸照彦, 成瀬優知, 中島有紀, 岡元千明, 中川秀昭, 石崎昌夫. 金属製品製造業事業所の従業員の尿中ナトカリ比の現状と対策. 2021年度日本産業衛生学会産業疫学研究会第2回集会, 千葉, 2022年.

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

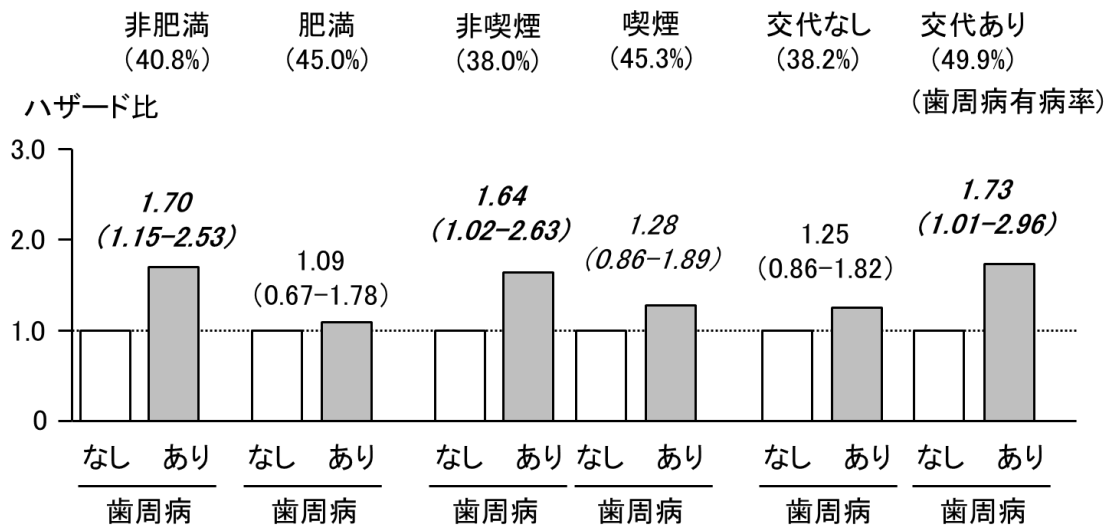


図. 肥満、喫煙、交代勤務の有無別に見た歯周病と糖尿病発症リスクとの関連

糖尿病発症リスクはコックス比例ハザードモデルを用いて算出した。多変量調整には、年齢、肥満の有無、糖尿病家族歴、喫煙習慣、飲酒習慣、運動習慣、高血圧・脂質異常症の有無、摂取エネルギー量、食物繊維摂取量を用いた。