

## 大規模コホートとリアルワールドデータを用いた 口腔と全身疾患の関連についての研究

研究分担者 大野幸子 東京大学大学院医学系研究科・特任准教授

### 研究要旨

本研究は、日本のリアルワールドデータ（JMDC データベース）を用いて、2型糖尿病患者における歯周病治療が血糖コントロールに与える影響を分析した。特に歯科介入の効果およびその異質性に焦点を当てた検討を行い、さらに歯科受診状況の推移と糖尿病診療ガイドラインの改定が歯科受診に及ぼす影響を評価した。研究結果から、歯周治療を受けた患者は血糖コントロールが改善する傾向があり、特に HbA1c 値 7.0-7.9% の群で有意な改善が見られ、歯周病治療の効果には異質性が存在することが示唆された。一方で、糖尿病患者の歯科受診は限定的であり、糖尿病診療ガイドラインによる推奨も実際の診療行動の変化には影響を与えていないことが明らかになった。さらに、歯科初診時に急性症状を呈した患者と耐糖能異常の関連を分析した結果、急性症状を契機に歯科を受診する患者では耐糖能異常の割合がわずかに高い傾向があった。しかし、感度や特異度の観点からスクリーニング指標としての有効性は限定的であった。一方で、歯科受診歴のない患者が急性症状で来院する場合、生活習慣病の管理を受けていない可能性があり、歯科診療の場を活用した医科への受診勧奨の機会となる可能性が示唆された。以上より、歯科治療の推奨が糖尿病患者の血糖管理に寄与する可能性が示されたが、歯科受診率の向上と医科・歯科間の連携強化、生活習慣病への気づきを促す仕組みの構築が必要であることが示唆された。

### 研究協力者

北海道大学大学院歯学研究院・助教  
佐藤美寿々

### A. 研究目的

歯科疾患と全身の健康との相互関係が近年注目されている。特に、糖尿病との関係では、歯周病治療がHbA1cの改善に寄与するとの報告もあり<sup>1</sup>、これらの因果関係の双方向性の探究が進行中である<sup>2</sup>。ただし、RCTは倫理的、実施可能性の理由から常に適用可能ではない。特に長期間にわたる介入が必要な疾患においては、高額なコストや実施の困難さが問題となる。加えて、RCTの一般化可能性には限界がある。そのため観察データを用いた因果推論の技術が重要視されて

いる。これにより、国内の主要なコホートを用いた包括的な分析が可能になる。

本研究では、JMDCのレセプトデータを活用し、最新の因果推論手法を用いて口腔の健康と全身の健康の関連を糖尿病の血糖管理に焦点を当てて(i) 2型糖尿病患者における歯周治療が血糖コントロールへ与える影響、(ii) 歯科介入の効果の異質性検証、効果が高い集団特性の同定、(iii) 糖尿病をもつ人における歯科受診状況の推移と糖尿病診療ガイドライン改定の影響、(iv) 急性症状による歯科受診と耐糖能異常との関連について分析した。

### B. 研究方法

(i) 2型糖尿病患者における歯周治療が血糖

## コントロールへ与える影響

JMDCデータベースを用い、2018又は2019年度に健康診断を受診した2型糖尿病患者のうち咀嚼に問題を抱える者を抽出し、翌年度の健康診断までの間フォローアップを行った。対象者をフォローアップ期間中の歯周治療の有無で2群に分け、治療と脱落の影響を加味した安定化逆確率重み付けを用いた分析を実施し、歯周治療が血糖コントロールに与える効果を推定した。サブグループ解析として、ベースライン時HbA1c値6.5-6.9%、7.0-7.9%、及び $\geq 8.0\%$ 群に分類した分析を行った。

### (ii) 歯科介入の効果の異質性検証、効果が高い集団特性の同定

JMDCデータベースを用い、2018又は2019年度に健康診断を受診した2型糖尿病患者に対しフォローアップ中の歯周病治療の有無で1対1傾向スコアマッチングを行った。Causal forestを用いて歯周病治療が血糖管理に与える効果の異質性および効果の異質性に寄与する要因について検討した。

### (iii) 糖尿病をもつ人における歯科受診状況の推移と糖尿病診療ガイドライン改定の影響

JMDCデータベースを用い、90日以内の間隔で糖尿病治療薬を処方されている人を対象とし、2019年の糖尿病診療ガイドライン改定で歯周病治療推奨がグレードAに変更された影響について繰り返し横断研究を実施した。2017年4月から2022年3月までの間、年度ごとの歯科受診状況を記述した。医科歯科連携状況を評価するため、2018年に導入された歯科診療報酬（医科への病状照会、有病者管理料）の算定について確認した。年代及び糖尿病治療機関種別（診療所、病院、大学病院）、新規・既存糖尿病患者別、糖尿病診療の診療科中分類が代謝・内分泌・糖尿病科である者の歯科受診状況も併せて評価した。

### (iv) 急性症状による歯科受診と耐糖能異常との関連

本分析では、JMDCレセプトデータベースを用い、2018年度に特定健診を受診した40歳以上の

被保険者本人を対象とし、健診後1年間における歯科初診時の急性症状と耐糖能異常との関連を検討した。対象者は、健診当年度の4月から翌年3月までの期間に歯科医療機関を初診で受診し、かつ健診前後1年間の追跡が可能である者とした。以下の条件に該当する者は除外した：①健診1年前に特定疾患療養費の算定がある者、②健診前後の追跡期間が不足している者。歯科初診時に抜髄、感染根管処置、抜歯、局所麻酔、伝達麻酔、または鎮痛薬処方のいずれかが行われていた場合を「急性症状あり」と定義した。耐糖能異常は、同年度の特定健診結果において空腹時血糖値が126mg/dL以上、もしくはHbA1cが6.5%以上である場合と定義した。評価項目は、①急性症状の有無別における耐糖能異常の割合、②HbA1cおよび空腹時血糖と急性症状による歯科受診確率との関係とし、割合の比較およびスプライン曲線を用いた受診確率の分析を行った。

### (倫理面への配慮)

本研究は東京大学医学部の倫理委員会の承認を得て実施された（承認番号 10862-(3)）。匿名化された既存データの二次利用であるためインフォームドコンセントは不要とされた。

## C. 研究結果

### (i) 2型糖尿病患者における歯周治療が血糖コントロールへ与える影響

研究対象者は4,945人で、うち1,097人（22.2%）が歯周治療を受けていた。ベースライン時の平均HbA1c値は歯周治療群で7.6%（標準偏差, 1.2）、歯科受診なし群で7.7%（標準偏差, 1.3）であった。歯周治療を受けた者は、歯科受診がなかった者と比較して血糖コントロールが改善する傾向が見られた（difference;  $-0.037$  [95%信頼区間,  $-0.113$  to  $0.039$ ])。中でもベースライン時HbA1c値が7.0-7.9%の者は統計学的に有意な血糖コントロール改善を示した（difference;  $-0.104$  [95%信頼区間,  $-0.192$  to  $-0.016$ ])（表1）。

### (ii) 歯科介入の効果の異質性検証、効果が高い集団特性の同定

傾向スコアにより歯周病治療群と対照群8,379組がマッチングされた。Causal forestを用いた因果効果の評価では、ベースラインのHbA1cが6.5未満で良好に管理されている集団の中でも、歯周病治療による追加的なHbA1c降下の可能性が示唆された(図1)。また、HbA1cの降下が見込まれるHigh benefit groupでは、Low benefit groupと比較して喫煙者の割合が高かった(表2)。

### (iii) 糖尿病をもつ人における歯科受診状況の推移と糖尿病診療ガイドライン改定の影響

研究対象者は971,712人で、平均年齢は55.5歳、女性は28.3%であった。歯科受診をしていた者は2017年度から2021年度までそれぞれ47.3%、47.8%、48.5%、47.0%、47.5%であった。病状照会と有病者管理に係る歯科診療報酬は、全期間平均でそれぞれ0.3%、2%の者で算定されていた。年代が上がるると歯科受診割合が増加していた。糖尿病治療機関種別の歯科受診割合は、全期間平均で診療所48%、病院46%、大学病院50%であった。全ての指標において、期間中に臨床的意義のある変化はなかった(図2)。新規・既存糖尿病患者別、糖尿病診療の診療科中分類が代謝・内分泌・糖尿病科である者においても傾向は変わらなかった。

### (iv) 急性症状による歯科受診と耐糖能異常との関連

2018年度に特定健診を受診した40歳以上の被保険者のうち、健診後1年間に歯科を初診で受診した者を対象として、初診時の急性症状(抜髄、感染根管処置、抜歯、局所麻酔、伝達麻酔、鎮痛薬処方)のいずれかの実施)と耐糖能異常(空腹時血糖値126mg/dL以上またはHbA1c 6.5%以上)の有無との関連を評価した。その結果、急性症状を伴って歯科を受診した患者では、耐糖能異常の割合がその他の歯科受診者と比較して1.3ポイント高い傾向がみられた(5.0% vs. 6.3%,  $p < 0.001$ ) (表3)。しかし、感度や特異度の観

点からスクリーニング指標としての有効性は限定的であった(表4)。さらに、HbA1cや空腹時血糖値が上昇するにつれて急性症状で歯科を受診する確率が上昇する傾向も観察されたが、受診確率0.3程度でプラトーに達しており、臨床的に意味のある差とは言えない可能性が示唆された(図3)。

## D. 考 察

本研究の結果から、歯周病治療には特定の集団に対してHbA1cを低下させ血糖管理に寄与することが示唆された。一方、糖尿病診療ガイドラインによる歯周病治療推奨は実際の診療に影響を与えないことが明らかとなった。

既存研究では、歯周病治療が血糖管理に与える影響について一貫した結果が得られておらず、その効果については不明な点も多かった。本研究では、歯周病治療がHbA1cに与える影響には効果の異質性が存在することを示し、既存研究の平均因果効果として得られる数値が、過小評価、過大評価になっている集団が存在する可能性を示した。特にベースラインの血糖管理状況が不良であるもの、喫煙者は歯周病治療の効果がより高い可能性があり、積極的な介入が望まれる。

一方、糖尿病患者の歯科受診、および歯周病治療についてはさらなる啓蒙が必要である。(i)の検討では、対象を口腔内の状況に何らかの問題がある者を対象にしたにも関わらず、その後の歯科受診割合は22.4%にとどまっていた。また、(iii)の検討では、2019年の糖尿病診療ガイドラインで歯周病治療の推奨グレードがBからAに変更されたにも関わらず、糖尿病患者の受診割合に変化がなかったことから、糖尿病を診療する医師および糖尿病患者への啓蒙が不足している状況が示唆される。また、2017年と2018年の間に糖尿病患者の歯科受診割合に大きな変化が認められなかったことから、2018年に導入された診療情報連携共有料、歯科治療時医療管理料も歯科受診の増加を促す効果は限定的であったことが示唆される。このようにガイドラインの文

言変更および2018年の診療報酬改定が行動変容に繋がらなかった事実を踏まえ、広範囲を対象とした啓蒙活動および追加のインセンティブ付与の検討が望まれる。また、(iv)の分析では、初診時に急性症状を呈する患者において耐糖能異常の割合がわずかに高い傾向がみられたが、スクリーニング指標としての有用性は限定的であることが示された。一方で、前年度の歯科受診がない患者は生活習慣病管理を受けていない可能性も示唆され、歯科を受診した際に医科受診を促す介入の機会として活用できる可能性もある。

#### E. 結論

本研究では、歯周病治療が2型糖尿病患者の血糖管理に及ぼす影響を日本のレセプトデータを用いて検討した結果、歯周病治療は特定の集団においてHbA1cを有意に低下させる可能性があることが示された。特に血糖コントロール不良者や喫煙者など、特定の背景を有する患者では治療効果が高い可能性があり、歯科介入の個別化の必要性が示唆された。また、糖尿病診療ガイドラインの改定や診療報酬制度の変更にもかかわらず、糖尿病患者の歯科受診行動に有意な変化は見られず、制度面の整備だけでなく、医科・歯科双方への啓蒙や行動変容を促す戦略の重要性が明らかとなった。さらに、急性症状を契機とした歯科受診者においては、耐糖能異常の割合がやや高い傾向があるものの、スクリーニング手段としては限定的であることが確認された。一方で、前年度に歯科受診歴がない層においては生活習慣病管理が不十分である可能性があり、歯科受診をきっかけに医科への受診勧奨を行う新たな連携の枠組みが今後期待される。

今後は、歯科治療の有効性をさらに明らかにするとともに、医科・歯科の協働による生活習慣病管理支援体制の構築が求められる。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- Sato M, Ono S, Yamana H, Okada A, Ishimaru M, Ono Y, Iwasaki M, Aida J, Yasunaga H. Effect of periodontal therapy on glycaemic control in type 2 diabetes. J Clin Periodontol. 2024 Apr;51(4):380-389.

##### 2. 学会発表

- 佐藤美寿々, 石丸美穂, 大野幸子, 井田有亮. 歯科領域における大規模診療報酬データベースに関する系統的レビュー. 第73回日本口腔衛生学会総会 2024年5月11日
- SatoM, Ono S, Yamana H, Okada A, Ishimaru M, Ono Y, Iwasaki M, Aida J, Yasunaga H. Effect of Periodontal Therapy on Glycemic Control in Type2 Diabetes. 2024 IADR/AADOCR/CADR New Orleans 2024年3月24日
- 佐藤美寿々, 大野幸子, 山名隼人, 石丸美穂, 岡田啓, 大野洋介, 横田勲, 岩崎正則, 康永秀生. 糖尿病をもつ人における歯科受診状況の推移と糖尿病ガイドライン改定の影響 第34回日本疫学会学術総会 2024年2月2日
- 佐藤美寿々, 大野幸子, 山名隼人, 岡田啓, 石丸美穂, 大野洋介, 岩崎正則, 相田潤, 康永秀生. 2型糖尿病のある人における歯周治療が血糖管理に与える影響. 第6回日本臨床疫学会学術総会 2023年11月12日

#### H. 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

<文献>

1. Simpson, T. C. et al. Treatment of periodontitis for glycaemic control in people with diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst. Rev.* 4, CD004714 (2022).

2. Lockhart, P. B. et al. Periodontal disease and atherosclerotic vascular disease: Does the evidence support an independent association?: A scientific statement from the American heart association. *Circulation* 125, 2520–2544 (2012).

表 1. 歯周病治療と HbA1c の関連

	N	群間差 (95% CI)	歯周治療あり				歯科受診なし			
			Baseline	Follow-up	1年間の HbA1c 変化	Baseline	Follow-up	1年間の HbA1c 変化		
			N	Mean (SD)	Mean (SD)	Difference (95% CI)	N	Mean (SD)	Mean (SD)	Difference (95% CI)
<b>All</b>	4,279	-0.040 (-0.121 to 0.040)	957	7.631 (1.256)	7.540 (1.320)	-0.091 (-0.162 to -0.019)	3,322	7.655 (1.249)	7.605 (1.272)	-0.050 (-0.087 to -0.013)
<b>Subgroup</b>										
<b>6.5- 6.9</b>	1,380	0.002 (-0.095 to 0.099)	311	6.699 (0.139)	6.902 (0.738)	0.203 (0.114 to 0.292)	1,071	6.694 (0.140)	6.895 (0.676)	0.201 (0.162 to 0.241)
<b>7.0- 7.9</b>	1,767	-0.094 (-0.181 to -0.007)	407	7.360 (0.272)	7.334 (0.758)	-0.026 (-0.101 to 0.050)	1,360	7.369 (0.279)	7.437 (0.867)	0.068 (0.024 to 0.113)
<b>≥8.0</b>	1,130	-0.010 (-0.269 to 0.250)	239	9.246 (1.331)	8.673 (1.773)	-0.574 (-0.812 to -0.335)	891	9.279 (1.363)	8.715 (1.571)	-0.564 (-0.669 to -0.459)

CI: Confidence interval, SD: standard deviation

表 2. 歯周病治療の効果の異質性カテゴリごとの背景因子

	<b>Low benefit Low HbA1c (n=1179)</b>	<b>Low benefit High HbA1c (n=653)</b>	<b>High benefit High HbA1c (n=8903)</b>	<b>High benefit Low HbA1c (n=6023)</b>
年齢 (median [IQR])	52 [47, 57]	55 [51, 60]	55 [50, 60]	55 [50, 60]
女性 (%)	296 (25.1)	96 (14.7)	1477 (16.6)	1408 (23.4)
HbA1c (median [IQR])	5.7 [5.4, 6.0]	7.4 [7.0, 8.3]	7.2 [6.8, 7.8]	5.9 [5.6, 6.2]
BMI (median [IQR])	23.9 [22.0, 26.6]	27.3 [26.4, 29.3]	26.2 [23.6, 29.4]	24.9 [22.3, 28.0]
収縮期血圧 (median [IQR])	124 [114, 132]	130 [121, 140]	127 [118, 137]	125 [115, 135]
中性脂肪 (median [IQR])	98 [68, 146]	120 [84, 174]	124 [85, 183]	103 [72, 153]
LDL-コレステロール(median [IQR])	113 [95, 137]	102 [87, 120]	117 [97, 137]	115 [96, 137]
喫煙 (%)	184 (15.6)	62 (9.5)	2912 (32.7)	1505 (25.0)
インスリン	4 (0.3)	100 (15.3)	1188 (13.3)	225 (3.7)
咀嚼機能 (%)				
問題なし	1022 (86.7)	525 (80.4)	7051 (79.2)	4938 (82.0)
やや噛めない	155 (13.1)	115 (17.6)	1730 (19.4)	1029 (17.1)
ほとんど噛めない	2 (0.2)	13 (2.0)	122 (1.4)	56 (0.9)
CCI (median [IQR])	1 [0, 2]	2 [1, 3]	2 [1, 3]	2 [1, 3]
医療費 (median [IQR])	79890 [40615, 142620]	188680 [128220, 312540]	197650 [120055, 324645]	168570 [98840, 289205]

IQR: Interquartile range, CCI: Charlson Comorbidity Index

表 3. 歯科急性症状による受診と耐糖能異常、前年度歯科受診、特定疾患療養管理料の関連

	急性症状なし n=505, 476	急性症状あり n=98, 708	<i>p</i>
耐糖能異常あり	25, 185 (5. 0)	6, 262 (6. 3)	<0. 001
前年度の歯科受診あり	359, 499 (71. 1)	996 (48. 3)	<0. 001
特定疾患療養管理料算定	43, 020 (8. 5)	7, 967 (8. 1)	<0. 001

表 4. 耐糖能異常に対する歯科急性症状による受診の感度、特異度、陽性的中率、陰性的中率

	有病割合 (95%信頼区間)	感度 (95%信頼区間)	特異度 (95%信頼区間)	PPV (95%信頼区間)	NPV (95%信頼区間)
初診時急性症状	0. 05 (0. 05, 0. 05)	0. 20 (0. 19, 0. 20)	0. 84 (0. 84, 0. 84)	0. 06 (0. 06, 0. 06)	0. 95 (0. 95, 0. 95)
前年歯科受診なし対象者 初診時急性症状	0. 6 (0. 6, 0. 6)	0. 08 (0. 08, 0. 08)	0. 93 (0. 93, 0. 93)	0. 06 (0. 06, 0. 07)	0. 94 (0. 94, 0. 94)

PPV, 陽性的中率; NPV, 陰性的中率

図 1. 歯周病治療の効果の異質性

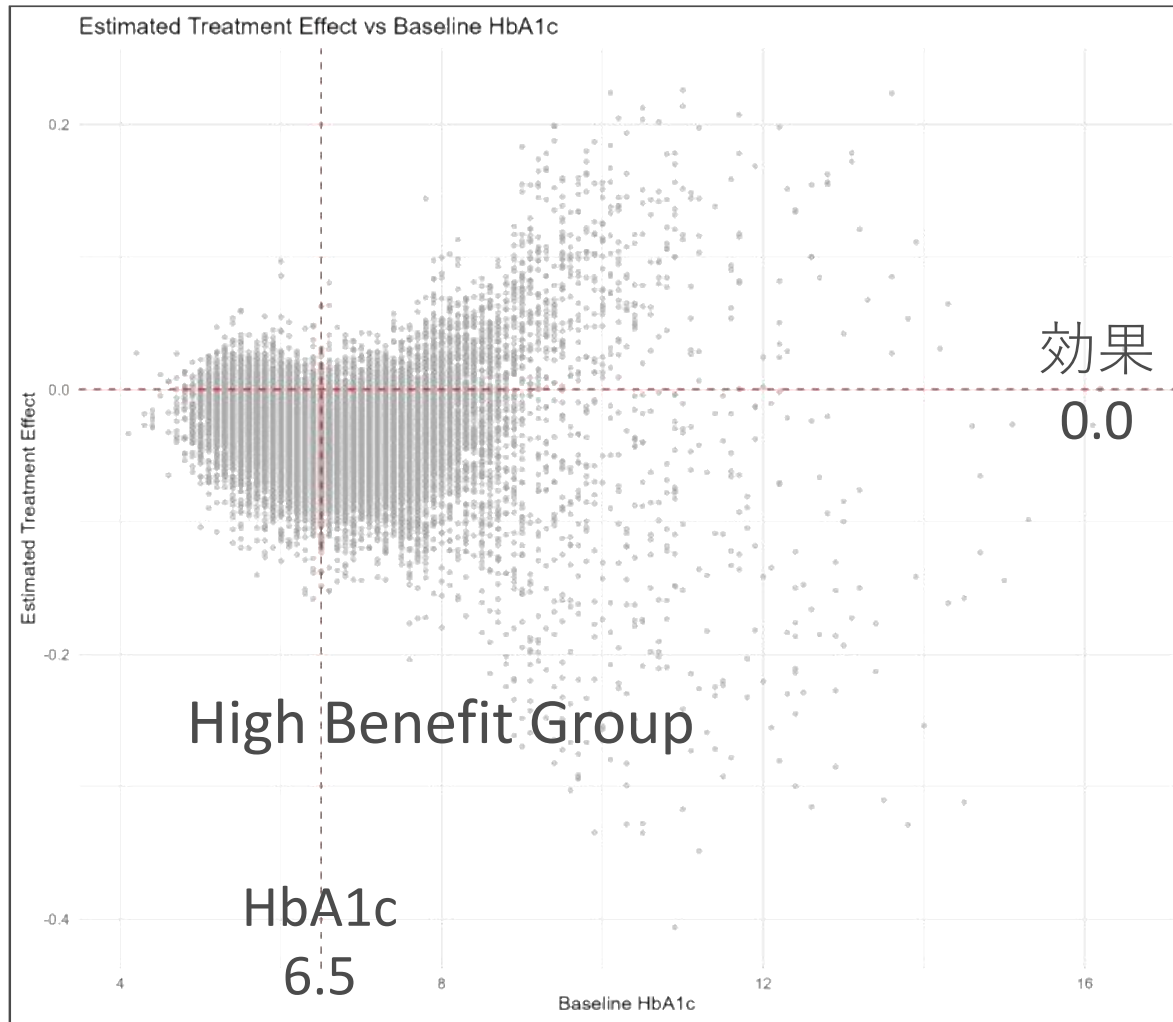


図 2. 糖尿病患者の年度別歯周病治療割合

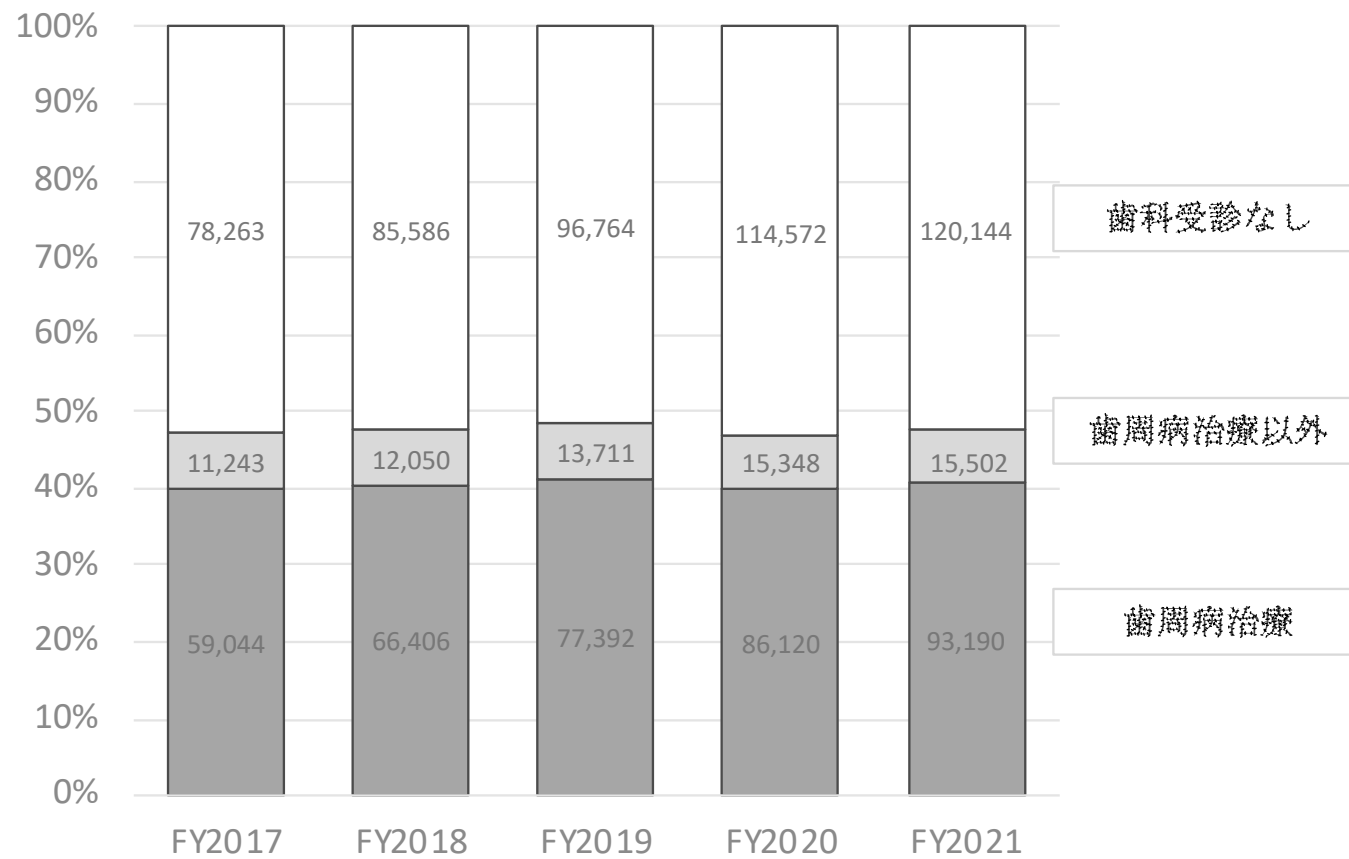


図 3. 空腹時血糖および HbA1c と急性症状による歯科受診確率の関連

