

令和 3 年 8 月 20 日現在

機関番号：36102

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2020

課題番号：17K12009

研究課題名(和文) 糖尿病性腎症の重症化に関与する口腔環境要因の解明と口腔版予防プログラムの開発

研究課題名(英文) Elucidation of oral environmental factors involved in prevention of diabetic nephropathy and development of oral version prevention program

研究代表者

吉岡 昌美 (Yoshioka, Masami)

徳島文理大学・保健福祉学部・教授

研究者番号：90243708

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、特定健診受診者を対象に口腔健康状態と糖尿病関連指標の関連について検討した。その結果、中年男性において歯周病スコアと腎機能指標との間に有意な関連を認めた。また、糖尿病外来患者を対象に歯科保健行動と糖尿病関連指標との関連性について調べた結果、就寝前の歯磨き習慣が肥満のリスク低減に、ゆっくりよく噛んで食べる習慣が血糖コントロールに有益である可能性が示唆された。予備的介入研究の結果、糖尿病患者に対する歯科保健指導は歯科保健行動だけでなく歯周状態や腎機能にも効果がある可能性が示された。今後、コホート研究で得たデータを解析し、糖尿病関連指標の予後に対する影響因子を明らかにしたいと考えている。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では糖尿病の進行に影響を及ぼす口腔関連、食関連の影響因子を明らかにした。これにより糖尿病の重症化予防という観点からの歯科保健指導の根拠となる知見を得ることができた。また、研究を通じて「口腔保健が糖尿病性腎症の重症化予防と関連すること」を地域の保健担当者や糖尿病患者に発信することができた。今後さらに研究が進展し、根拠に基づく保健指導や口腔管理が糖尿病性腎症の発症や重症化の抑止力となることが検証されたならば、患者のQOL向上はもちろん、透析治療に費やす社会的コストの削減に歯科が貢献できることになり、その意義は極めて大きいと考えている。

研究成果の概要(英文)：In this study, we investigated the association between oral health status and diabetic nephropathy-related indices in individuals who received public medical checkups and oral examination. As a result, a significant correlation between the periodontal score and renal function index in middle-aged men. We also investigated the association between oral health behavior and diabetes-related indices in patients with type 2 diabetes. Our finding suggested that toothbrushing before bedtime every night is associated with reduced risk of obesity, and that eating slowly and chewing well are advantageous for glycemic control in patients with type 2 diabetes. Preliminary intervention studies have suggested that oral health guidance might be effective not only in oral health behavior but also in periodontal status and renal function. In the future, we would like to analyze the data obtained in the cohort study and clarify the factors that influence the prognosis of diabetes-related indicators.

研究分野：口腔衛生学

キーワード：歯科保健指導 歯科保健行動 糖尿病 肥満 糖尿病性腎症 重症化予防 臨床指標 口腔健康状態

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

わが国の維持透析療法患者は増加の一途をたどっており、透析導入の原因の約 4 割を糖尿病性腎症が占めている。H28 年 3 月には日本医師会、日本糖尿病対策推進会議、厚生労働省が「糖尿病成人症重症化予防に係る連携協定」を締結し、『糖尿病性腎症重症化予防プログラム』を策定した。このなかで、食生活指導を柱とした保健指導や未治療患者への受診勧奨といった側面で歯科との連携に期待されているものの、実際の取り組みは健診を行う自治体や保険者に任せられており、歯科の持てる潜在能力を十分発揮して役割を果たせるかどうかは不確実な状況である。一方、歯周病と糖尿病には双方向的な関係があり、歯周病による慢性的な炎症が糖代謝異常を誘発し、結果として糖尿病につながる可能性が示されている。元来、糖尿病や脂質異常症などのメタボリックシンドローム関連疾患は、歯周病や口腔衛生と多くのリスク因子を共有しており、生活習慣は正のための保健指導に歯科保健指導のノウハウが生かせることも多い。また、歯科は医科に比べて若年齢層の受診率が高いことや、糖尿病などの影響により歯科疾患が進行し歯科受診につながるケースも見込まれるため、糖尿病予備軍や未治療の糖尿病患者にアプローチできる機会が多いと見込まれる。我々の培ってきた歯科保健指導のコンテンツに本研究で得られた新たなエビデンスを盛り込んだ『口腔保健版重症化予防プログラム』を開発できれば、健診会場だけでなく日常的な歯科診療の場でも糖尿病性腎症重症化予防に歯科が貢献できることを示すことができると考え、本研究を企画したものである。

### 2. 研究の目的

本研究では初期の段階では介入効果が見込めるものの、いったん進行すると不可逆的な病態を呈する糖尿病性腎症に焦点を当て、糖尿病性腎症ならびにその予備軍における重症化と関連する口腔環境要因を明らかにすることを目的とした。そして口腔保健の観点から、糖尿病性腎症の進行阻止に効果的な介入策を考案し、地域保健や臨床の現場で役立つ“口腔保健版重症化予防プログラム”の構築を目指すことを目的とした。

### 3. 研究の方法

#### (1) 特定健診受診者を対象とした疫学研究

平成 25 年度から平成 30 年度の間徳島県 A 市の特定健診と歯周疾患検診の両方を受診した者のうち、医科データと歯科データの供与に同意いただいた健診受診者のデータセットを作成し、口腔健康状態(歯の本数、CPI スコア:歯周病の進行度)と糖尿病性腎症関連指標(HbA1c、BMI、中性脂肪、HDL コレステロール、LDL コレステロール、血清クレアチニン、eGFR)との関連性について各年齢層(55~64 歳、65~74 歳)、男女別に、統計学的分析を行った。

#### (2) 糖尿病外来患者を対象とした横断研究および前向きコホート研究

平成 30 年度に徳島県内の B 病院糖尿病外来に通院する患者を対象として、口腔診査(歯式、残存歯数、CPI、咬合支持)、唾液検査(う蝕原因菌、酸性度、緩衝能、潜血、白血球、タンパク質、アンモニア)を行うとともに、歯科保健および食事・生活習慣に関連する質問紙調査を実施した。また、同時期の糖尿病性腎症関連臨床指標データ(BMI、HbA1c、血圧、中性脂肪、HDL コレステロール、LDL コレステロール、血清クレアチニン、eGFR、尿タンパク)を診療記録より収集した。平成 30 年度に研究協力に同意が得られた患者を対象に、1 年後、2 年後にも同様の診査、検査、質問紙調査を行い、臨床データを取得した。なお、対象者はインスリン投与を受けていない患者で、透析治療や入院治療の必要のない患者に限定した。

初年度のデータについては、横断研究として、調査した項目間の関連性について統計学的に分析した。コホート研究のデータとしては、初年度と 2 年後の臨床指標を比較して、検査値が良好に保たれた群と悪化した群に群分けし、初年度の調査項目の中で 2 年後の動向に影響を及ぼした要因が何であるのかを調査することとした。(これについては 2 年後データの取得が令和 2 年度末まで延びたため、現在解析を進めているところである。)

#### (3) 糖尿病外来患者への歯科保健指導の有用性に関する介入研究

前述の臨床研究への協力が得られ、初回の質問紙調査を終えた糖尿病外来患者を対象に、『よく噛んで食べること』に着目した歯科保健指導を行い、食習慣と口腔状態、糖尿病性腎症関連臨床指標について経時的変化を調査し、保健指導の有効性について検討した。歯科保健指導では、本研究のために独自に作成した『糖尿病で治療を受けている方へ~伝えたい、健口管理と健康管理のこと~』と題した小冊子(A5 版、8 頁)を用いて 10~15 分程度で個別指導を行った。初回の質問紙調査からおよそ 1 年間の間隔をあけて再度同じ内容の質問紙調査を行い、口腔保健行動や食習慣に変化がみられるのかどうかを調べた。同時に、口腔健康状態や糖尿病性腎症関連臨床指標についても変化がみられるのかどうか調査した。

### 4. 研究成果

#### (1) 特定健診受診者における口腔健康状態と糖尿病性腎症関連指標との関連

平成 25 年度から平成 28 年度まで、年度ごとに特定健診受診者の基本健康診査の医科データ

と歯周疾患検診データをもとに、55～64歳男性、55～64歳女性、65～74歳男性、65～74歳女性、それぞれの群における口腔健康状態（歯数、CPIスコア）と糖尿病性腎症関連指標（BMI、HbA1c、中性脂肪、HDLコレステロール、LDLコレステロール、eGFR）との関連性について統計学的に検討した。その結果、年度によってはCPIスコアとBMI、HbA1c、中性脂肪との間に関連性が認められたが、定常的に有意な関連を認めることはなかった。特に歯数については、対象者が歯周疾患検診受診者である、つまり有歯顎者に限られるということ、経年的に残存歯数が大幅に増えてきて歯数のばらつきが減ってきていることなどから、平成25～26年度データで確認できていた歯数とBMIやHbA1cとの関連性が見えにくい状況になっていることが考えられた。そこで平成27年度以降は分析対象を残存歯数20本以上の者に限定し、主に歯周状態（CPIスコア）と糖尿病性腎症関連指標との関連性について検討することとした。また、55～64歳男性は単年度では受診者数が少ないため複数年度のデータをあわせ、重複する対象者を除いたデータセットを用いて分析を行うこととした。最終的に平成25年度～平成30年度の受診者データをもとに統計学的分析を行った結果、55～64歳男性において、CPIスコアと血清クレアチニン値の間に有意な正の相関を、CPIスコアとeGFRの間に有意な負の相関を認めることが明らかとなった（スピアマンの順位相関係数 各々 $r=0.459$ ,  $p<0.01$ ,  $r=-0.460$ ,  $p<0.01$ ）。CPIスコア0の群ではCPIスコア1/2の群に比べてeGFRの平均値が有意に高いこともわかった（82.6 vs 70.7, スチューデントのt検定,  $p<0.01$ ）。eGFR60未満を目的変数としたロジスティック回帰分析を行った結果、CPIスコアが有意に関連することが明らかとなった（OR=3.169, 95% CI: 1.031-9.742,  $p=0.044$ ）。これらの結果から、中年男性においては歯周状態と腎機能が関連する可能性が示唆された。歯周状態は歯科予防処置によりコントロール可能であり、歯周疾患と慢性腎臓病は共通のリスク因子を持つことが分かっているため、歯周病をマネジメントすることが慢性腎臓病の重症化予防に寄与するのではないかと考えた。

(2)糖尿病外来患者における口腔健康状態（唾液検査データ含む） 歯科保健行動、食習慣、および糖尿病性腎症関連指標との関連

糖尿病外来に定期的に通院している2型糖尿病患者74名を対象として口腔健康状態（唾液検査データ含む） 歯科保健行動、食習慣および糖尿病性腎症関連指標の項目間での関連について統計学的に分析した。

歯科保健行動 / 口腔健康状態 / 食習慣と糖尿病性腎症関連指標との関連

日本歯科医師会が作成した『標準的な成人歯科健診質問紙票』を用いた質問紙調査の結果から、その回答により2群に分け、群間での臨床指標を比較した。主な結果を下記に示す。

「寝る前の歯みがき」を『毎日行う』群は『時々 / しない』群に比べてBMIやLDLコレステロールが有意に低かった（BMI:  $25.0 \pm 3.3$  vs  $26.9 \pm 3.4$ , LDLコレステロール:  $97.4 \pm 24.1$  vs  $114.5 \pm 29.6$ , スチューデントのt検定,  $p<0.05$ ）。

「歯磨き時に出血する」のが『時々 / いつも』群は『いいえ』群に比べてLDLコレステロールが有意に高かった（ $113.0 \pm 26.9$  vs  $97.4 \pm 25.5$ , スチューデントのt検定,  $p<0.05$ ）。

「忙しくて歯医者に行けないことがある」のが『はい』群は『いいえ』群に比べてLDLコレステロールが有意に高かった（ $114.5 \pm 23.1$  vs  $98.0 \pm 27.6$ , スチューデントのt検定,  $p<0.05$ ）。

「ゆっくりよく噛んで食べる」のが『毎日』群は『時々 / いいえ』群に比べてHbA1cが有意に低かった（四分位数: 6.1, 6.6, 6.95 vs 6.4, 7.0, 7.6, Mann-Whitney U test,  $p<0.05$ ）。

肥満、HbA1c、LDLコレステロールに関連する因子の検討

BMI $<25$ 、HbA1c $<7.5$ 、LDLコレステロール $<120$ を目的変数とし、年齢、性別、糖尿病歴（年数）、処方薬の有無、奥歯でかめるか、歯肉出血、歯科医院受診、寝る前の歯みがき、ゆっくりよく噛んで食べる、定期歯科受診等を説明変数としたロジスティック回帰分析を行い、それぞれの臨床指標に関連する因子を調べた。主な結果を下記に示す。

BMI $<25$ に関連する因子としては、「夜寝る前の歯みがき」であった。『毎日』群を対照として『時々 / いいえ』群はオッズ比が0.140、95%CIが0.036-0.540、 $p$ 値が0.004であった。つまり、夜寝る前の歯みがきを毎日することが肥満にならないことと関連することが示唆された。

HbA1c $<7.5$ に関連する因子としては、「ゆっくりよく噛んで食べる」であった。『毎日』群を対照として『時々 / いいえ』群はオッズ比が0.085、95%CIが0.010-0.736、 $p$ 値が0.025であった。つまり、ゆっくりよく噛んで食べることで血糖コントロールを良好に保つことに関連することが示唆された。また、 $p$ 値が0.051とわずかの差で有意性は認めなかったものの、「定期的歯科受診」がHbA1cを良好に保つことに良い影響を及ぼすのではないかとすることも示唆された。

LDLコレステロール $<120$ に関しては、「抗高脂血症薬の投与」、「口腔症状の有無」、「歯肉出血の自覚」という3項目との間で有意な関連を認めた。「抗高脂血症薬の投与」『あり』群は『なし』群を対照としてオッズ比が4.675、95%CIが1.276-17.131、 $p$ 値が0.020とLDLコレステロールレベルに対して効果的であることが確認できた。「口腔症状」『なし』群は『あり』群を対照としてオッズ比が3.680、95%CIが1.056-12.821、 $p$ 値が0.041であった。つまり、口腔症状がないことが、脂質コントロールを良好に保つことと関連することが示唆された。さらに、「歯肉出血の自覚」が『時々 / いつも』群は『いいえ』群を対照としてオッズ比が0.275、95%CIが0.077-0.979、 $p$ 値が0.046であった。つまり、歯肉出血があることが、脂質コントロールを良好に保

つことには不利になる可能性が示唆された。

### (3)糖尿病外来患者に対する歯科保健指導の効果

歯科保健指導実施群(26名)と非実施群(33名)について、1年後の食習慣、口腔保健行動、歯周状態および臨床検査値の変化を調べた。歯科保健指導実施群では男性が76.9%、非実施群では60.6%と、歯科保健指導実施群で男性の割合がやや高かったが、年齢はそれぞれ63.1±11.6歳、63.2±11.6歳、糖尿病歴はそれぞれ7.8±5.0年、7.5±5.7年と近似した値を示した。歯科保健指導実施群の初回と2回目の質問紙調査に対する回答の変化を調べたところ、実施群では初回に「歯間清掃用具」『不使用』であった者の約半数が1年後に『使用(時々/毎日)』と回答した。「夜寝る前の歯みがき」に関しては、『毎日』磨く者の割合は変わらなかったものの、『時々』磨く者の割合は増加した。一方、非実施群では歯科保健行動の改善傾向はほとんど認められなかった。食習慣(ゆっくりよく噛んで食事をする、甘い物の間食をする)については、実施群、非実施群ともに改善傾向は確認できなかった。歯周状態については両群ともに歯周ポケットスコアの分布にほとんど変化は見られなかったが、歯肉出血については保健指導実施群において出血なしの者の割合が24%から52%に増加した。糖尿病性腎症関連臨床指標について初回と2回目の値の変化を統計学的に分析した結果、実施群のeGFRが有意に上昇していることがわかった(対応のあるt検定,  $p<0.05$ )。

今回の保健指導は院外の歯科専門職が糖尿病外来患者に対して行ったため、個別の患者のアセスメントを十分に行っているとはいえ、保健指導の中心は知識や情報の伝達が主であった。にもかかわらず、ある程度歯科保健に関する行動変容がみられたということは、歯科保健に対する問題意識の希薄な糖尿病患者に歯科専門職が介入することの有効性を確認できたのではないかと考える。これに対し食行動について患者に行動変容をもたらすことはできなかった。糖尿病患者の歯科保健指導には口腔衛生指導に加え、「ゆっくりよく噛んで食べる」となどの食事指導が柱とされるべきであり、今回の保健指導でも後者の内容に重点が置かれたが、歯科専門職の指導ということがフィルターとなり受け手側にその内容がうまく伝わらなかったことも要因と考えられる。

### (4)今後の課題

本研究では、患者の前向きコホート研究が予定通りのスケジュールで進まなかったこともあり、コホート研究の結果を取りまとめるには至らなかった。今後コホート研究で得られた貴重なデータを解析することはもちろん、本研究で新たに得られた知見を組み込んだ患者指導媒体を作成し活用するという、当初の目標を達成すべく研究を継続したいと考えている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Masami Yoshioka, Yoshifumi Okamoto, Masahiro Murata, Makoto Fukui, Shizuko Yanagisawa, Yasuhiko Shirayama, Kojiro Nagai, and Daisuke Hinode	4. 巻 2020
2. 論文標題 Association between oral health status and diabetic nephropathy-related indices in Japanese middle-aged men	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Diabetes Research	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1155/2020/4042129. eCollection 2020.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Masami Yoshioka, Yuichiro Kawashima, Yoshihiko Noma, Makoto Fukui, Shizuko Yanagisawa, Yasuhiko Shirayama, Kojiro Nagai, and Daisuke Hinode	4. 巻 68
2. 論文標題 Association between diabetes-related clinical indicators and oral health behavior among patients with type 2 diabetes	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Journal of Medical Investigation	6. 最初と最後の頁 140-147
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計8件（うち招待講演 0件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 吉岡昌美 川島友一郎 福井誠 柳沢志津子 日野出大輔
2. 発表標題 糖尿病コントロールを表す臨床指標と歯科保健行動との関連性
3. 学会等名 第69 回日本口腔衛生学会・総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 吉岡昌美 福井誠 中江弘美 十川悠香 日野出大輔
2. 発表標題 糖尿病外来患者に対する歯科保健指導の効果の検討
3. 学会等名 第31回近畿・中国・四国口腔衛生学会・総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 吉岡昌美、川島友一郎、福井 誠、柳沢志津子、中江弘美、十川悠香、日野出大輔
2. 発表標題 糖尿病外来患者の口腔健康状態/歯科保健行動とLDLコレステロールとの関連性
3. 学会等名 日本口腔衛生学会特別大会（第24回日本歯科医学会学術大会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 吉岡昌美 川島友一郎 野間喜彦 日野出大輔 柳沢志津子 白山靖彦
2. 発表標題 糖尿病外来患者の歯科的課題 - 口腔内の自覚症状と歯科保健行動との関連 -
3. 学会等名 第65回四国公衆衛生学会総会・平成31年度令和元年度四国公衆衛生研究発表会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 吉岡昌美 川島友一郎 野間喜彦 南明香 日野出大輔 柳沢志津子 白山靖彦
2. 発表標題 糖尿病外来患者の食習慣と口腔保健との関連
3. 学会等名 第64回四国公衆衛生学会総会・平成30 年度四国公衆衛生研究発表会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 吉岡昌美 川島友一郎 南明香 福井誠 柳沢志津子 白山靖彦 日野出大輔
2. 発表標題 糖尿病患者の食行動と口腔環境との関連性
3. 学会等名 第68回日本口腔衛生学会・総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Masami Yoshioka, Yoshifumi Okamoto, Daisuke Hinode, Shizuko Yanagisawa, Yasuhiko Shirayama, Kojiro Nagai
2. 発表標題 Association between Periodontal Status and Renal Function in Middle-aged Men
3. 学会等名 2019 IADR/AADR/CADR General Session & Exhibition (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 吉岡昌美 岡本好史 村田昌弘 岸彰 岡部仁史 片山美寿江 日野出大輔
2. 発表標題 歯周病とメタボリックシンドローム関連指標との関連性の検討ー阿南市・那賀町における医科歯科連携事業受診者データよりー
3. 学会等名 第63回四国公衆衛生学会総会・平成29年度四国公衆衛生研究発表会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 Masami Yoshioka	4. 発行年 2020年
2. 出版社 Springer	5. 総ページ数 18
3. 書名 Recent Advances of Sarcopenia and Frailty in CKD; Akihiko Kato, Eiichiro Kanda, Yoshihiko Kanno (Eds.) ; Oral Health Management for the Prevention of Sarcopenia and Frailty, p179-196	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	長井 幸二郎  (Nagai Kojiro)  (40542048)	徳島大学・病院・講師    (16101)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	柳沢 志津子  (Yanagisawa Shizuko)  (10350927)	徳島大学・大学院医歯薬学研究部（歯学域）・講師    (16101)	
研究分担者	白山 靖彦  (Shirayama Yasuhiko)  (40434542)	徳島大学・大学院医歯薬学研究部（歯学域）・教授    (16101)	
研究分担者	日野出 大輔  (Hinode Daisuke)  (70189801)	徳島大学・大学院医歯薬学研究部（歯学域）・教授    (16101)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関