

研究講座

栄養状態から考える糖尿病と
歯周病の医科歯科連携②九州大学歯学研究院口腔機能修復学講座
歯周病学分野教授 西村英紀

1. 歯周炎症は全身に波及する

前回、炎症と感染は表裏一体の関係にあるが、本質は異なると説明した。そして、栄養状態が炎症の発現程度に大きな影響を及ぼすことを概説した。

さて、歯周病は歯周病細菌の感染で惹起される感染症である。ただ、歯周病細菌のほとんどはバイオフィルムの形でポケット内に棲息しており、ポケット内は正確には生体外にあたる。一方、重症化した歯周病では内縁上皮が脆弱化するため、ポケット内の細菌が絶えず上皮バリアを介して生体に侵入しようとする。そしてこの侵入を阻止し宿主を守るために、生体側では激しい炎症が惹起される。

一般にヒトがすべての歯に5mmから6mmのポケットを有すると仮定すると、脆弱化した内縁上皮がバイオフィルムと接する面積はおおよそ手のひらサイズになると見積もられてきた。歯周病菌の多くはグラム陰性偏性嫌気性菌といわれる種類の細菌群であり、これらの菌は内毒素に代表される多くの毒素や抗原を産生する。

近年、重症化した歯周病患者では、炎症が口腔局所に留まらず、全身に波及する可能性が指摘されるようになった。その最も有力な根拠は、歯周病が重度の患者では肝臓からしか産生されないC-反応性蛋白(CRP)と呼ばれる炎症マーカーが上昇し、歯周治療とともに低下するとした現象である。CRPは従来急性炎症のマーカーとして知られ、歯科領域では急性の上顎洞炎などで上昇することが知られていたが、感度の高い方法で測定すると(高感度CRP)歯周病のような慢性炎症性疾患でも上昇することが確認されるに至った。今日、歯周病によるCRPの上昇は多くの臨床試験で追認され、国際的にコンセンサスが得られている。従って、歯周病による炎症反応は何らかの形で肝臓周囲に波及していることになる。

2. 歯周病治療で糖尿病の血糖コントロールが改善する

近年、重症化した歯周病を治療することでヘモグロビンA1c(HbA1c)に代表される糖尿病の血糖コントロール指標が改善することが確認されるに至った。米国のネイティブインディアンを対象とした調査で初めて確認されて以降、多くの追試験が実施され、最終的にこれらを総合的に解析したメタアナリシスやシステムティックレビューによって、歯周治療によるHbA1cの改善効果がエビデンスをもって確認された。これを受け日本糖尿病学会のガイドライン2019では「歯周治療は血糖コントロールの改善に有効か?」という臨床カルクエスチョンにたいして、「2型糖尿病では歯周治療により血糖が改善する可能性があり、(治療が)推奨される」(推奨グレードA)(合意率86%)との結論が得られている。

ただし、既存の報告の多くは海外での試験結果をまとめたものであり、日本人でも果たして同様の結果が得られるかどうかの疑問が湧く。言うまでもなくメタアナリシスに用いられる質の高い臨床試験は、ランダム化比較試験が望まれる。しかるに我が国では倫理的なハードルが高く薬効を見るうえでも上乘せ試験は比較的受け入れられやすいが、未治療のコントロールを設定し、これをランダム割付で振り分けることには抵

抗がある。

そこで、歯科受診を推奨したにも関わらず未受診であった患者群をコントロールとした、ヒロシマスタディと呼ばれる介入試験が実施された。ここでは、前述のCRPを炎症マーカーとして用い、2型糖尿病で歯周病を合併しCRPが上昇している群と歯周病は合併していない群、そして歯周病はあるが歯科未受診の患者を対照として臨

床試験が行われた。治療群はさらに、スケーリング・ルートプレーニングのみの群と局所抗菌療法(ペリオクリン4連投)を併用した群の2群に細分化し、介入が行われた。すなわち、①2型糖尿病で歯周病を合併しCRPが上昇した被験者に対して、局所抗菌療法を併用して基本治療を行った群、②2型糖尿病で歯周病を合併しCRPが上昇した被験者に対して、スケーリング・ルートプレーニングで基本治療を行った群、③2型糖尿病で歯周病を合併しているがCRPは低値を示す被験者に対して、局所抗菌療法を併用して基本治療を行った群、④2型糖尿病で歯周病を合併しているがCRPは低値を示す被験者に対して、スケーリング・ルートプレーニングで基本治療を行った群、⑤2型糖尿病で歯周病を合併しCRPが上昇した患者で、歯周治療を行わず糖尿病治療にも変更を加えていない群、⑥2型糖尿病で歯周病を合併しているがCRPは低値を示す患者で、歯周治療を行わず糖尿病治療にも変更を加えていない群の計6群で治療前後(未治療群においては同一期間観察後)のパラメータの変化を比較検討した。

結果、歯周治療介入で炎症マーカーCRPが低下し、HbA1cも改善したのは、もともと炎症マーカーが上昇していた①②群のみであり、歯周病があっても生体の炎症マーカーは低値を示す③④群では、炎症マーカーにもHbA1cにも変化は観察されなかった。さらに、歯科受診を推奨したにも関わらず未受診であった⑤⑥群においては、炎症マーカーが高い群は高いまま、低値の群は低値のままであり、いずれもHbA1cに変化がなかった。結果をまとめて表に示す(表)。局所抗菌療法の有無で比較すると炎症マーカー高値群においては、局所抗菌療法の併用でより炎症マーカーが低下するとともに、HbA1cもより大きな改善を示した。そこで、どのような因子がHbA1cの改善に最も寄与するかを解析すると、初診時のCRP、そして歯周治療の有無、さらに抗菌療法の併用でより効果が高いことが判明した。すなわち、生体に炎症が波及した患者に対して、炎症を極力低下させる治療、つまり炎症のコントロールが非常に重要であることが判明した。ここでいう、炎症のコントロールとは歯周組織局所の炎症のコントロールに留まらず、炎症の生体への波及をコントロールするという意味になる。

3. 栄養状態から考える歯周炎症の全身への波及

では、同じように重度の歯周病がありながら炎症マーカーCRPが上昇する糖尿病群と上昇しない群があるのはどのような理由によるのか、両者の違いは何かとの疑問が湧く。

この問題を解決するために、前項の①②群と③④群、すなわち炎症マーカー上昇の有無で比較を行った。結果、炎症マーカー高値群では低値群に比べ有意に体格指数が上昇していることが判明した。と言っても、高値群が決して重度の肥満というわけではなく、

表 ヒロシマスタディの結果のまとめ

	被験者	治療介入	炎症(CRP)	糖尿病(HbA1c)
①	CRP高値	SRP+抗菌療法	↓↓	↓↓
②		SRP	↓	↓
③	CRP低値	SRP+抗菌療法	-	-
④		SRP	-	-
⑤	歯科未受診	CRP高値	未治療	-
⑥		CRP低値	未治療	-

高値群の平均体格指数が25kg/m²付近であるのに対して、低値群のそれは23kg/m²であった。違いはわずかではあるが両者の間には有意な差が確認された。いずれも糖尿病であることから、体格指数の高い炎症マーカー高値群でより筋肉が発達していたとは考えづらい。つまり、歯周病によって炎症マーカーが上昇しやすい糖尿病患者は、やや体格指数が上昇したいわゆるメタボリック症候群予備軍、あるいはプチメタボリック症候群であると考えられる。

前回紹介した国民健康・栄養調査で、本邦では女性に比べ男性成人で体格指数が25kg/m²を超えるものが多いことが分かっているが、いわゆる働き盛りの成人男性でこの範疇に入る者が多いのではないかと推察される。働き盛りの年齢層は、歯周病年齢とも重なることから、やや体格指数が増した糖尿病でかつ重度の歯周病に罹患している患者であれば、歯周治療でHbA1cが改善する可能性がある。また、糖尿病の自覚や指摘がなくとも働き盛りの年齢層で体格指数が25kg/m²付近であり、さらに重度の歯周病を有している患者であれば、糖尿病を合併している可能性も否定できないため、口腔内の観察に加え、身長・体重にも注意を払う必要がある。体格指数の上昇は脂肪組織がより成熟し、過栄養であることを意味する。過栄養になると炎症が激しくなりやすくサイトカインストームに晒されやすくなると説明した。そして、サイトカインストームは脂肪組織でも惹き起こされ、脂肪組織で炎症が拡大すると、インスリンの効きが減弱するいわゆるインスリン抵抗性の状態となる。つまり、この状態で歯周組織が歯周病細菌に侵されると、炎症は口腔局所に留まらず生体に波及し、肝臓由来の炎症マーカーCRPが上昇するとともに、脂肪組織でインスリン抵抗性が惹起されると考えられる。内臓脂肪の多くは、栄養素を小腸から肝臓へ運ぶ門脈周囲に発達する事から、脂肪組織で起きたサイトカインストームは直接肝臓に流入する。これにより肝臓由来の炎症マーカーが上昇すると考えられる。インスリンに反応してブドウ糖を取り込む細胞の代表が、骨格筋細胞、肝細胞、脂肪細胞であると述べた。脂肪組織の炎症は脂肪細胞による糖の取り込みを阻害するため、血糖が下がりづらくなると考えられる。

以上から、過栄養状態では炎症が生体へ波及しやすいがゆえに、炎症のコントロールを念頭に置いた治療を心掛けることが肝要である。ただし、糖尿病であっても末期になると最終的に低栄養の状態になる。次回は、低栄養の予防に果たす口腔機能の重要性について述べる。(つづく)

参考文献

- 1) 日本糖尿病学会 編・著. 糖尿病診療ガイドライン2019. 南江堂, 東京
- 2) Munenaga Y, et al. Improvement of glycosylated hemoglobin in Japanese subjects with type 2 diabetes by resolution of periodontal inflammation using adjunct topical antibiotics: results from the Hiroshima Study. Diabetes Res Clin Pract.100: 53-60, 2013.