

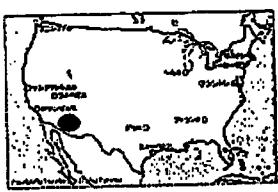
北海道歯科医師会
口腔内科分野生涯研修プログラム
認定研修会

歯科治療と糖尿病

Contents

- ・糖尿病とは
- ・糖尿病の及ぼす歯周病への影響とそのメカニズム
- ・歯周病と糖尿病およびその合併症との相関
- ・糖尿病患者への歯周治療
- ・歯周病と血糖値の相関、および歯周治療による血糖値の変化

生活習慣病としての糖尿病の急激な増加例



Pima Indians :

飢餓に耐えて後約遺伝子によって生きながらえてきた北米インディアンがインディアン居住区で西洋化

↓

世界有数のDM罹患率

糖尿病とは

Cross-susceptibility between periodontal disease and type 2 diabetes mellitus: an immunobiological perspective

Patricia M. Papanicolaou, M.D., FRCR, & James I. Torroni

糖尿病 - Wikipedia
概要 - 疫学 - 分類 - 症状

There is a growing appreciation that the relationship between periodontal disease and type 2 diabetes mellitus is not merely coincidental but rather a complex interplay of immunobiological factors. The relationship between periodontal disease and type 2 diabetes mellitus is a complex one, involving both genetic and environmental factors. The epidemiological dynamics of periodontal disease are also being studied in relation to the development of type 2 diabetes mellitus.

糖尿病患者

世界保健機関(WHO)

2006年 : 1億7100万人
2030年 までに倍増

増加率の最も高い地域はアジアとアフリカ
この地域で2030年までに患者数が最多になると考えられている

発展途上国の糖尿病
都市化とライフスタイルの変化にともなう増加
食生活の「西洋化」と関連している可能性
糖尿病には(食事など)環境の変化が大きくかわる

先進国において、
糖尿病は 5大慢性疾患の一つ
(高血圧症・糖尿病・慢性腎不全・肝硬変・慢性肺炎)
米国、2080万人、糖尿病予備軍は4100万人
(全米糖尿病協会、2005)

糖尿病患者

日本

過去40年間で約3万人から700万人程度に増加
推計820万人、境界型糖尿病(糖尿病予備軍)を含めると2000万人
(厚生労働省発表 2006年11月)

厚生労働省の2006年の人口動態統計(vital statistics)

- 死亡率の都道府県ワースト1位は1993年から14年連続で徳島県(10万人当たり19.5人、最優は愛知県で7.5人)
- 特定の疾患等による死亡率で10年以上継続して、同一の県が1位であるのは他に例を見ない。際立った地域格差が糖尿病死亡率の特徴

(人口10万人当たり 2006年)

(1) 徳島 19.5	(2) 鹿児島 14.2
(3) 福島 14.1	(4) 鳥取 13.7
(5) 青森 13.6	(6) 宮城 13.5
(7) 山形 13.1	(8) 熊本 13.0
(9) 山口 12.6	(10) 北海道 12.5

世界糖尿病デー

- ・糖尿病患者は、世界の成人人口の約5～6%を占め、その数は増加の一途
- ・糖尿病による死者数は、後天性免疫不全症候群(AIDS)による死者数に匹敵、糖尿病関連死亡は、AIDSのそれを超えたと推計
- ・国際連合は、国際糖尿病連合(IDF)が要請してきた「糖尿病の全世界的脅威を認知する決議」を2006年12月20日に国連総会で採択
- ・インスリンの発見者であるバンティング博士の誕生日である11月14日を「世界糖尿病デー」に指定。日本でも、2007年11月14日には東京タワーや鎌倉大仏、通天閣などを「世界糖尿病デー」のシンボルカラーである青にライトアップ。糖尿病の予防、治療、啓蒙を喚起する啓発活動を展開
- ・国連が「世界〇〇デー」と病名を冠した啓発の日を設けたのは、12月1日の「世界エイズデー」に続き「世界糖尿病デー」が2つ目

糖尿病の症状

- ・通常糖尿病患者は自覚症状はないと考えることが多い。
- ・手足のしびれや便秘などがあるが、特別な症状と考えていないことがある。
- ・血糖値がかなり高くなると、口渇・多飲・多尿という明白な典型的症状が生じる。これらは血糖値が高いということをそのまま反映した症状であり、治療により血糖値が低下するとこれらの症状は収まる。
- ・血糖値がさらに高くなると、重篤な糖尿病性昏睡を来し、意識障害、腹痛などをきたすこともある。いっぽう発症初期の血糖値の高みでむらがりなどの特異的な神経障害がおこることがある。
- ・発症初期に急激に血糖値が上昇した場合、体重が減少することが多い(血液中に糖分が多い一方、脂肪細胞などは糖分が枯渇した状態になるためである)。

糖尿病の分類

日本糖尿病学会分類基準(1999年)

1型糖尿病

- ・1型糖尿病は、膵臓のランゲルハンス島でインスリンを分泌しているβ細胞が破壊される病気である。
- ・自己免疫性:自分の免疫細胞が自らの膵臓を攻撃するためと考えられている。
- ・特異性:自己免疫反応の証拠のないまれな1型糖尿病
- ・一般的に「生活習慣がよかったので糖尿病になりました」と言う場合、1型糖尿病を指すことはほとんどない。患者の多くは10代でこれを発症する。
- ・インスリン注射などの強力な治療を常に必要とすることがほとんどである。

糖尿病の分類

日本糖尿病学会分類基準(1999年)

2型糖尿病

- ・インスリン分泌低下と感受性低下の二つを原因とする
- ・一般的に「生活習慣が悪かったので糖尿病になりました」と言う場合、2型糖尿病を指す。
- ・欧米では感受性低下(インスリン抵抗性が高い状態)のほうが原因として強い影響を示すが、日本では膵臓のインスリン分泌能低下(膵β細胞への細胞毒として働くことによる)も重要な原因である。
- ・少なくとも初期には、インスリン感受性低下では本った糖尿病、インスリン分泌低下ではやせた糖尿病となる。遺伝的因子と生活習慣がからみあって発症する生活習慣病で、日本では糖尿病患者全体の9割を占める。

糖尿病の分類

日本糖尿病学会分類基準(1999年)

2型糖尿病

- ・2型糖尿病が発症する原因は完全に明らかではない
- ・遺伝的に糖尿病になりやすい体質(遺伝因子)の人が、糖尿病になりやすいような生活習慣を送ること(環境因子)によって2型糖尿病になると考えられている。
- ・遺伝因子
遺伝子多型(KCNQ2, PPARG, KCNJ11, TCF7L2などの遺伝子領域で報告)
- 同じような生活習慣でも、遺伝子の型によって糖尿病の感受性に差
- KCNJ11:
日本に多いインスリン分泌能低下によるやせた型糖尿病の原因遺伝子。日本人で発見されたこの遺伝子変異は欧米人にはきわめてまれ
- ・環境因子: 肥満が最も大きく、他に喫煙や運動不足

糖尿病の合併症

1. 糖尿病性神経障害

- ・比較的早期から出現し、小径の自律神経から感覚神経へと障害が進展
- ・細胞毒としての多発神経障害の他、栄養血管の閉塞から多発単神経障害
- ・自律神経障害としては胃腸障害(便秘/下痢)、発汗障害、起立性低血圧、インポテンツ等
- ・感覚神経障害としては末梢のしびれ、疼痛などである。多発単神経障害としては、一時的な足内麻痺もみられる。
- ・末梢神経障害は糖尿病にかかっている時間の長さとは相関しない。自律神経障害は、相関する。胃腸障害は、現時点での血糖値に影響されるため、相関しない。

糖尿病の合併症

2. 糖尿病性網膜症

- ・白内障、緑内障をはじめとする眼科疾患の原因となるほか、硝子体出血、牽引性網膜剥離、虹彩血管新生などにより失明に陥ることがある。
- ・後天性失明では最多である。
- ・定期的な眼科受診、レーザー治療などで失明を予防することができる。糖尿病の治療前には眼科受診が重要しいといわれている。
- ・網膜症が出現すると、腎症も出現しやすい。

糖尿病の合併症

3. 糖尿病性腎症

- ・蛋白尿、ネフローゼ症候群、腎不全、治療しなければ死、という経過
- ・2008年現在、日本において透析導入の原因の第一位
- ・糖尿病の治療を行い、予防できなければ、進行を遅らせたり、透析、腎移植を行う以外有効な治療法は確立していない。
- ・網膜症がなければ出現しにくいと考えられている。

徳島大学から糖尿病と糖尿病性腎症との関連性が報告されている。

糖尿病の合併症

4. 血管合併症

- 1) 虚血性心疾患(狭心症・心筋梗死)
- 2) 脳梗塞
- 3) 閉塞性動脈硬化症

・「大血管合併症」といわれる。

・糖尿病の重大な合併症であるだけでなく、糖尿病がある場合にこれらの疾患は通常よりも重症で治療が難しい。

・大血管合併症の中では心筋梗塞が最も多い。

糖尿病の合併症

5. 下肢合併症

特発性糖尿病性関節症(シャルコー関節)

- ・神経障害のために関節痛に気付かず、障害がある関節がさらに破壊
- ・軽度の疼痛があることもある。

糖尿病性壊疽(足趾壊疽)

- ・閉塞性動脈硬化症と密接に関連する合併症
- ・手足の末梢への血管がほぼ完全に閉塞することによって栄養が行き届かなくなり、先端から手足の組織が壊死していく。
- ・壊死すると、組織が黒く乾いて見える。

糖尿病は糖尿病の第6番目の合併症

典型的な予後不良例における合併症と障害の内容

- | | |
|---------------------------------|-----------|
| 1. 糖尿病網膜症網膜 | 失明 |
| 2. 糖尿病腎症腎臓 | 腎不全 |
| 3. 糖尿病神経障害 | 下肢の切断 |
| 4. 糖尿病足病変 | 歩行障害や下肢切断 |
| 5. 大血管合併症
狭心症
心筋梗塞
脳卒中 | 死に至ることも |
| 6. 糖尿病歯周病の重症化 | 歯の喪失 |

糖尿病の診断

・日本では、日本糖尿病学会1998年の診断基準を用いる。これはアメリカ糖尿病学会1997年診断基準に基づいている。アメリカでは検査の簡便さも考慮し、空腹時血糖のみを重視するのに対して、日本とヨーロッパでは食後血糖を診断基準に含む。

・空腹時血糖または75g経口ブドウ糖負荷試験で診断。空腹時に126mg/dl以上の血糖があればブドウ糖負荷をしなくても糖尿病型と判定

・通常は判定を2回繰り返し、2回とも糖尿病型であれば糖尿病と診断。口渇や多飲、多尿などの典型的症状や糖尿病性網膜症が存在する場合、HbA1cが6.5%以上である場合は、1回だけの判定で糖尿病と診断

	空腹時血糖(mg/dl)	2時間後血糖(mg/dl)
正常型	110未満	140未満
境界型	126未満	200未満
糖尿病型	126以上	200以上

糖尿病の診断

・現在アメリカをはじめとする世界の糖尿病学会で、ヘモグロビンA1c値を最も推奨する形式への変更が相次いでおり、日本糖尿病学会もそれに追従する予定である。

- 日本糖尿病学会1999年診断基準では、HbA1c 6.5%以上が糖尿病
- 2009年6月にアメリカ糖尿病学会が、HbA1c値を基準として推奨
- 日本でも、2010年に新基準が発布される予定

アメリカでは、2003年、空腹時血糖値の基準を110mg/dl以上から100mg/dl以上に引き下げ。

ヘモグロビン

・成人の血中ヘモグロビンの組成は、

- 約 90% がヘモグロビンA₂(α 2本とβ 2本からなる成人型ヘモグロビン)
- 約 7% がヘモグロビンA₁
(ヘモグロビンA₂のβ 鎖にグルコースやリン酸化糖などが結合したもの)
- 約 2% がヘモグロビンA₂(α 2本とδ 2本)
- 約 0.5% がヘモグロビンF(α 2本とγ 2本からなる胎児型ヘモグロビン)
- ヘモグロビンA₁は、β 鎖に結合した糖の種類によってさらにA_{1.1}、A_{1.2}、A_{1.3}、A_{1.4}などに分類される。
- 最も多いものがA_{1.1}分画であり、総ヘモグロビンの約 4% を占める。

ヘモグロビン A1c (糖化ヘモグロビン)

・成人のヘモグロビン(ヘモグロビンA)におけるβ鎖N末端のバリンとグルコースが結合したものがヘモグロビンA_{1c}であり、安定で糖化ヘモグロビンの中でも大きな割合を占めるため、糖化ヘモグロビンの指標として用いられる。

・反応が非酵素的におこるため、ヘモグロビンA_{1c}のヘモグロビンに対する割合は血中グルコース濃度(血糖値)に依存し、糖尿病治療における血糖コントロールの指標として用いられる。

・ヘモグロビンの生体内における平均寿命は約120日であり、ヘモグロビンA_{1c}のヘモグロビンに対する割合は、過去1ヶ月〜2ヶ月の血糖値の指標となる。

HbA1c (%)	5.8未満	5.8〜6.4	6.5〜6.9	7.0〜7.9	8.0以上
リスク	低	中	高	非常に高	非常に高

中村ら (2006)

全身疾患と歯周組織状態に関する臨床統計学的検討。

日歯周誌 47 : 250-257

慶応義大学医学部・歯学部附属成人歯科センター歯周病科を受診した970名

	平均プロービング深さ	正常範囲のプロービング深さ
全身疾患なし(n=202)	3.0 mm (0.8)	79.0 % (19.2)*
糖尿病(n=68)	3.3 mm (0.9)	69.8 % (22.3)*

全身疾患	なし(n=202)	糖尿病(n=68)	高血圧(n=19.2)	脂質異常(n=14.5)	4.7±7.5	11.1±21.3
------	-----------	-----------	-------------	--------------	---------	-----------

* : p<0.05 非糖尿病患者 vs 全身疾患患者 (Mann-Whitney's U-test)

歯周ポケットの深さ : DM患者 > non-DM 患者

Review Articles

Taylor et al. (2001) Ann Periodontol 6:99-112

44/48 の論文 : 歯周組織の健康状態; DM 患者 < non-DM 患者

37/41 : cross sectional studies,
7/7 : cohort studies

Taylor & Borgnakke (2008) Oral Diseases 14 : 191-203

17 の cross sectional studies (10 : 2型DM, 1 : 1型DM, 3 : 1, 2型DM, 3 : GDM)

10 : 2型DM vs non-2型 7 : 歯周組織の状態が悪い
3 : 状態が良い

1 : Taiwanese elderly population
1 : US university clinic patients
1 : Mexican population 60+ years of age

3 : GDM vs nonGDM 2 : US NHANES III; GDMで歯周組織の状態が悪い
1 : Greek study; GDMで歯周炎が多い

血糖値と歯周病

Taylor & Borgnakke (2008) Oral Diseases 14 : 191-203.

12 の論文 : 血糖コントロール不良と歯周病の重症度の関連性。

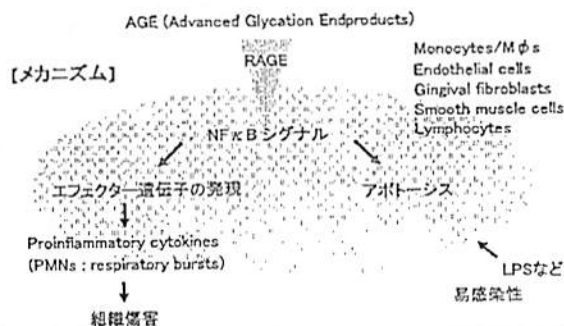
Evidence level 1 : II-2, 11, III

7 : 血糖コントロール状態と歯周病の状態に有意な相関あり (III)
1 : ボーダーライン程度の有意差あり (III)
4 : 有意差なし (3 : III, 1 : II-2)

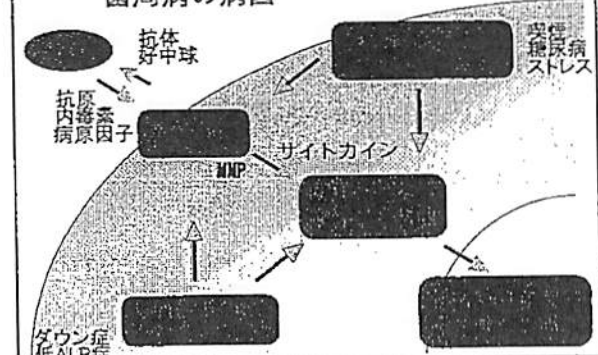
糖尿病患者あるいは血糖コントロール不良者は、
そうでない人に比べて、歯周組織の状態が悪い。

歯周病は糖尿病の第6番目の合併症である。

糖尿病が歯周病の発症と進行に及ぼす影響



歯周病の病因

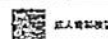


炎症の大きさ



中等度から重度の歯周炎に罹患している患者において、歯周ポケット内面の総表面積は、約 55~72 cm² (手のひらサイズ)になる

成人歯科健診における歯周病罹患状況と各項目との相関



重度の歯周炎	Odds Ratio
男性	2.03 (1.48-2.79)
喫煙	1.73 (1.01-2.98)
最低血圧	1.27 (1.05-2.55)
白血球数	1.24 (1.08-1.42)
C-反応性蛋白値	2.39 (1.25-4.55)

歯周疾患と各種バイオマーカー(文献検索)

歯周病と全身

・血圧	Thompson et al. 1995
・白血球数	Slade et al. 1995
・CRP	Ridker et al. 1998
・コレステロール	Noack et al. 1998
・中性脂肪	Wakai et al. 1998
・HbA1c/FBS	Ridker et al. 2000
	Wu et al. 2001
	Wilson et al. 2001
	Katz et al. 2002
	Joshiyura et al. 2002
	Joshiyura et al. 2004

【歯周病とサイトカインとの関連】

歯周病とサイトカイン

Gorska et al. (2003)
Leibur et al. (1999)

	歯周病	コントロール
IL-1 β (pg/ml)	4	2
TNF- α (pg/ml)	13	3
PGE ₂ (pg/ml)	54.5	13.2

・歯周病罹患者の血清中のサイトカイン濃度が高かった。

【歯周病とサイトカインとの関連】

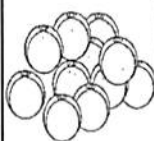
歯周病とサイトカイン

D'Aiuto et al. (2004)
Ide et al. (2003)
Iwamoto et al. (2003)
Leibur et al. (1999)

	治療前	治療後
IL-6 (pg/ml)	1.8	1.6
IL-1 β (pg/ml)	0.95	0.89
TNF- α (pg/ml)	2.1	1.3
PGE ₂ (pg/ml)	54.5	42.3

・歯周治療によって血清中のサイトカイン濃度が低下した。

アディポカイン (Adipokine): 脂肪細胞由来内分泌因子

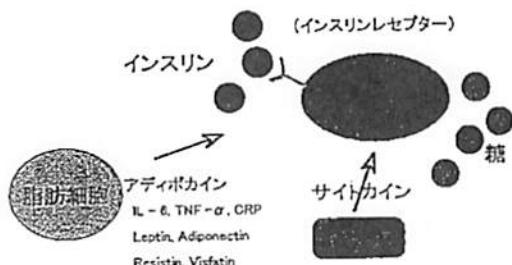


Interleukine 6: 炎症促進作用、インスリン抵抗性に関与
TNF- α : 炎症促進作用、インスリン抵抗性に関与
CRP: 急性期の炎症反応マーカー
Adiponectin: 抗動脈硬化作用、抗インスリン抵抗性
Leptin: 食欲抑制、肥満者にはレプチン抵抗性も
Resistin: インスリン抵抗性を阻害
Visfatin: インスリンと似た作用

脂肪は人体で最も大きな内分泌器官である

インスリン抵抗性の獲得

血糖値と血中インスリン濃度が共に上昇した(高血糖・高インスリン)場合、インスリン抵抗性の獲得が示唆される。



Taylor et al. (1996) *J periodontol* 67: 1085-1093

2 型DM患者 (18 ~ 67歳) 105 名, Gila River Indian Community in Arizona

2年間のフォローアップ中に、HbA1c $\geq 9\%$ であったオッズ比 (95% CI)

年齢	0.71 (50歳以上) - 13.57 (25-30歳)
喫煙	4.8 (1.1 - 21.5)
DM重症度	17.8 (4.5 - 70.2)
DM罹患年数	0.8 (0.7 - 0.9)
重症歯周病	6.2 (1.5 - 25.3)

血糖コントロールに、重症歯周病が負の影響を及ぼす可能性がある。

歯周病と糖尿病合併症

Thorstensson et al. (1996) *J Clin Periodontol* 23: 194-202

39名づつの性別、年齢のマッチしたDM患者 (Sweden Jönköping)

テスト群: 重症の歯槽骨吸収あり

コントロール群: 歯肉炎あるいは軽度の歯槽骨吸収あり

6年間の発症数

	歯周病	それ以外
proteinuria	2	0
Stroke	8	0
TIA (一過性脳虚血発作)	6	0
angina	16	3
Myocardial infarction	14	3
Heart failure	12	2
Intermittent claudication (間欠性跛行)	10	1
AE	66	9

歯周病群で、有意に高い尿蛋白と冠動脈疾患の発症率

Saremi et al. (2005) *Diabetes Care* 28: 27-32

628 名の Gila River Indian Community, USA, 中間値 11 年の観察期間

歯周病の状態: 119名=なし/軽度
136名=中等度
110名=重症
263名=無歯顎

年齢・性別で補正した死亡率:

3.7 (95% CI 0.7 - 6.6): なし/軽度
19.6 (95% CI 10.7 - 28.5): 中等度
28.4 (95% CI 22.3 - 34.6): 重症/無歯顎

虚血性心疾患と糖尿病性腎炎による死亡率

重症歯周病患者は、3.2倍 (95% CI 1.1 - 9.3) のリスク

年齢、性別、糖尿病の罹患期間、HbA1c、BMI、コレステロール値、高血圧、心電図異常、喫煙、による補正

Shaulis et al. (2007) *Diabetes Care* 30: 306-311

529 名 (≥ 25 years) の Gila River Indian Community in Arizona, USA
Estimated glomerular filtration rate ≥ 60 ml/min per 1.73 m²
Urinary albumin-to-creatinine rate ≥ 300 mg/g

歯周病の状態: 107名=なし/軽度
200名=中等度
117名=重症
105名=無歯顎

22年間の観察期間: 193名 = 蛋白尿 (macroalbuminuria)
68名 = 末期腎臓病 (end-stage renal disease, ESRD)

Macroalbuminuria の発症率: 2.0 / 2.1 / 2.6 = 中等度、重症、無歯顎
ESRD の発症率: 2.3 / 3.5 / 4.9 = 中等度、重症、無歯顎

年齢、性別、糖尿病の罹患期間、BMI、喫煙、で補正

歯周病と糖尿病合併症

Thorstensson et al. (1996) *J Clin Periodontol* 23: 194-202

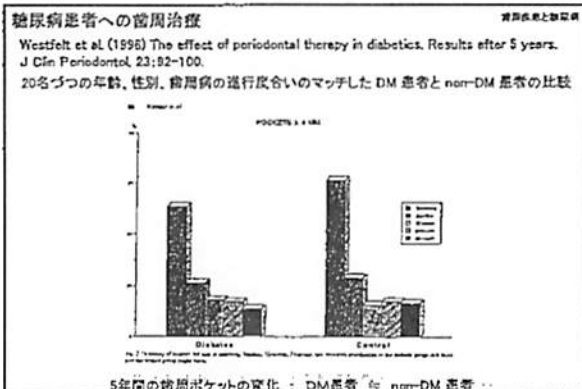
Saremi et al. (2005) *Diabetes Care* 28: 27-32

Shaulis et al. (2007) *Diabetes Care* 30: 306-311

歯周病重症度と糖尿病合併症の発現とに相関がある。



歯周病は糖尿病の第6番目の合併症である。



歯周治療と血糖値

Taylor & Borgnakke (2006) Oral Diseases 14: 191-203.

歯周治療の血糖値への影響

7 RCT (Evidence level D)
抗生剤について、3:全身投与、1:局所投与

4: 血糖値の減少に効果あり
(抗生剤なしが1つ)

13 non-RCT (Evidence level 5: II-1, II-2, II-3, 7: III)

8: 血糖値の減少に効果あり
(抗生剤の全身投与 5 のうち3つで)

・半数以上の研究で、歯周治療による血糖値の低下が認められた。
・治療方法にバリエーションが大きい。治療法を統一した大規模 RCT の実施が必要

歯周治療と血糖値

Does periodontal treatment improve glycemic control in diabetic patients?
A meta-analysis of intervention studies.
Janket et al Journal of Dental Research 2005, 84: 1154-1159.

・10 編の歯周治療による介入研究結果を報告した論文
・456 名のデータ

HbA1c の減少	
すべての研究	0.38 %
2 型糖尿病	0.66 %
抗菌剤併用	0.71 %

・ただし、統計学的な有意差はない。

HbA1c の 1% 低下: UKPDS (Genneth et al 2003) → 合併症の≒20%減少

↓

歯周病を治療することでDM合併症を減少させられる可能性

