



稲垣 暢也 先生

### 略歴

1984年 3月 京都大学医学部卒業  
1992年 1月 京都大学大学院医学研究科博士 修了(医学博士)  
1992年 3月 千葉大学医学部 高次機能制御研究センター 助手  
1995年 6月 同 講師  
1996年 11月 同 助教授  
1997年 9月 秋田大学医学部 生理学第一講座 教授  
2005年 4月 京都大学大学院医学研究科 糖尿病・栄養内科学 教授  
(2013年 9月より糖尿病・内分泌・栄養内科学に改称)(現職)  
2015年 4月 京都大学医学部附属病院 病院長(兼務)

### 学会活動

日本糖尿病学会常務理事, 日本糖尿病協会理事, 日本病態栄養学会理事, 日本糖尿病対策推進会議 幹事など。2016年 第59回日本糖尿病学会年次学術集会 会長

## 糖尿病の治療と合併症に関する最近の話題

京都大学大学院医学研究科 糖尿病・内分泌・栄養内科学  
稲垣 暢也

糖尿病治療の最終目標は糖尿病の合併症発症・進展を阻止による、「健康な人と変わらないQOLの維持と寿命の確保」である。糖尿病に特徴的な合併症である腎症、網膜症、神経障害といった細小血管症については、糖尿病薬物治療による抑制効果が血糖コントロールレベルと強く相関することが、これまでの臨床研究により知られている。大血管症については、新規発症の2型糖尿病患者を対象としたUKPDSにおいて、厳格な血糖コントロールによる抑制効果の発現までに10年以上の長い時間がかかることが示され、さらに、ACCORD試験のように、心血管リスクが高い患者に厳格な血糖コントロールを行うことによって、むしろ総死亡の増加が認められた。このような背景のもと、日本糖尿病学会は2013年に、合併症予防のためのHbA1cの目標値を7.0%未満とするものの、糖尿病の治療目標は年齢、罹病期間、合併症、低血糖の危険性、サポート体制などを考慮して個別に設定するという患者中心のアプローチ(patient-centered approach)に基づく新しい治療目標を提示した。

最近発表された、アンケートによる2001年～2010年の10年間の糖尿病の死因調査では、全症例45,708名での死因の第1位は悪性新生物(38.3%)であり、血管障害(慢性腎不全、虚血性心疾患、脳血管障害)は第3位(14.9%)であった。特に、血管障害による死亡の比率が、1970年代以降、年代が進むにつれて減少しており、近年の、血糖、血圧、脂質の厳格な管理に加えて、治療法の進歩を反映しているものと思われる。一方で、人工透析導入患者数は未だに減少せず、2016年に日本医師会、糖尿病対策推進会議および厚生労働省により糖尿病性腎症重症化予防プログラムが策定された。

一方で、日本は世界でも類を見ないスピードで超高齢社会へと突き進んでおり、高齢者に対する医療の重要性はますます重要となっている。糖尿病に関しても、全糖尿病患者の約3分の2が高齢者という時代を迎えている。高齢者では、1)臓器予備能が低下しているために薬剤の過量投与に陥りやすい、2)さまざまな疾患を合併しており、多剤併用となりがちである、3)ADLや認知機能の低下により、服薬アドヒアランスが低下しやすいなどの特徴を有し、重症低血糖のリスクが高い。このような背景のもと、日本糖尿病学会と日本老年医学会は、「高齢者糖尿病の診療向上のための合同委員会」を設置し、2016年に「高齢者糖尿病の血糖コントロール目標値」を発表した。その特徴は、年齢に加えて、ADLや認知機能の状態に応じた血糖コントロール目標値(HbA1c)を定めたことである。さらに、重症低血糖を予防するため、重症低血糖が危惧される経口血糖降下薬やインスリンを使用している症例では、目標値に「下限」を定めたことも特色としてあげられる。

本シンポジウムでは、これらの糖尿病の治療と合併症に関する最近の話題について解説したい。



西村 英紀 先生

#### 略歴

1985年 九州大学歯学部卒業  
1988年 岡山大学歯学部附属病院助手  
1990年 米国コロンビア大学留学  
1995年 岡山大学歯学部附属病院助手  
1997年 岡山大学歯学部附属病院講師  
2003年 岡山大学大学院医歯学総合研究科助教授  
2006年 広島大学大学院医歯薬学総合研究科教授  
2013年 九州大学大学院歯学研究院教授  
2015年 九州大学歯学研究院副研究院長  
現在に至る

## 糖尿病と歯周病の分子疫学

九州大学大学院歯学研究院口腔機能修復学講座歯周病学分野  
西村 英紀

分子疫学という用語は、一般に従来の疫学的手法に分子生物学的な手法を組み込んで疾患（発症）と環境要因の間に介在する遺伝的要因を分子レベルで解析する疫学の一手法と定義され、分子疫学的手法は主として感染症領域における高分解能の遺伝型のタイピングによる病原体の分布の解析や発がんにおける宿主の遺伝的要因の解析に用いられてきた。とりわけ後者は、生体内のいわゆるバイオマーカーを指標として用い、遺伝的要因と疾患との相関関係を見出すことに止まらず因果関係を解明しようとしたアプローチの一つととらえることができ、感度の高いバイオマーカーの採用により、がんの疾患感受性の判定や発症前リスク診断を可能にすると言われる。重要なポイントは、バイオマーカーを用いた解析であることから、疾患発症の分子基盤を正しく理解し、分子基盤に基づいて分子マーカーを抽出し、用いる必要がある点にある。

演者はこの分子疫学を少し拡大解釈し、糖尿病と歯周病の因果関係を考察するツールとして用いることも有用ではなかろうかと考えている。『歯周病治療によって糖尿病の血糖コントロールが改善する』か否かについては、これまで数多くの研究がおこなわれてきたが、近年の複数のスタディを除けば、その多くはいわゆる従来の疫学的手法であり、分子疫学に基づくものではない。したがって、歯周病治療と血糖コントロールの間には大きなブラックボックスが介在し、相関を見た研究が圧倒的多数であった。分子疫学的手法に則るのであれば、歯周病治療でなぜ糖尿病の血糖コントロールが改善するのか、その分子基盤を理解したうえで、①どのような歯周病を有するどのタイプの糖尿病に対して、②何をバイオマーカーとして、③いかなる歯周治療を行い、④どの程度のマーカーの推移を主要評価項目とすると、⑤どのような機序で血糖コントロールが改善する（あるいはしない）かを突き詰めて考えなければならず、またそのようなアプローチによってのみ一貫性のある結果が得られるはずである。

本シンポジウムでは、この概念に基づいて演者らがこれまでに行ってきた糖尿病と歯周病の因果関係の解明を目的とした基礎・臨床研究を包括的に紹介することで、医科歯科双方の相互理解を深め、シンポジウムの究極の目的である医科歯科連携を一層進めるための一助としたいと考えている。同時に従来の単なる疫学的手法の問題点についても一緒に考えてみたい。



四方 賢一 先生

#### 略歴

1985年 岡山大学医学部卒業  
1992年 岡山大学大学院医学研究科修了  
1992年 岡山大学医学部第3内科助手  
1997年 岡山大学医学部附属病院第3内科同講師  
1997～1998年 米国ハーバード大学ジョスリン糖尿病センター客員准教授  
2006年 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 腎・免疫・内分泌代謝内科学准教授  
2009年 岡山大学病院腎臓・糖尿病・内分泌内科 診療科長  
2010年 岡山大学病院新医療研究開発センター 教授  
2012年 岡山大学病院糖尿病センター副センター長

## 糖尿病と慢性腎臓病

岡山大学病院新医療研究開発センター  
四方 賢一

腎臓は生体の恒常性を担う重要な臓器であるが、様々な原因によって障害を受ける。慢性腎臓病（CKD）の概念は、2002年に米国腎臓財団（NKF）によって提唱された。CKDは単一の疾患ではなく、腎障害が慢性的に持続する病態の総称であり、①蛋白尿の存在など腎障害があることが明らかであること、または②糸球体濾過量GFRが60mL/min/1.73m<sup>2</sup>未満であることが、3カ月以上持続することと定義される。わが国では、1,300万人以上がこの基準を満たすと推計されている。GFRの測定にはイヌリンなどの負荷テストが必要であるが、近年、年齢、性別と血清クレアチニン値からGFRの推計値（推算GFR:eGFR）を計算することが可能となり、広く普及した。CKDの進行により末期腎不全に至り透析療法や腎移植が必要となるが、わが国の透析患者数は年々増加し、現在では32万人を超えている。さらに重要なことは、CKDは腎不全の原因となるだけでなく、心血管疾患の強いリスクである。近年の多くのコホート研究により、GFRの低下とアルブミン尿／蛋白尿は、虚血性心疾患や脳卒中の危険因子であることが明らかにされた。従って、CKDを診断して進展を予防することは、腎不全のみならず心血管死を予防するために重要となる。

CKDには様々な疾患が含まれるが、慢性透析療法の最大の原因疾患は糖尿病性腎症である。近年のわが国では、2型糖尿病患者の増加に伴って糖尿病性腎症からの透析導入が増加し、1998年以降は糸球体腎炎に代わって透析導入原因疾患の第一位を占めている。糖尿病性腎症からの透析導入は年々増加して2015年には約16,000人（全体の43.5%）となっているが、最近数年間はほぼ横ばいの状態である。糖尿病患者の透析導入後の予後は不良であり、糖尿病患者の生命予後とQOLを改善するためには、腎症の発症と進展を予防する必要がある。

糖尿病性腎症の典型的な臨床経過は、初期にアルブミン尿が出現し、たんぱく尿の増加に伴って腎機能が低下して末期腎不全に至る。JDDM研究等の結果から、わが国の2型糖尿病患者の腎症合併率は30～40%と推定されるが、この他に、アルブミン尿が陰性で腎機能が低下する症例が10%あまり存在することが分かっている。糖尿病性腎症を早期に診断するためには、定期的にアルブミン尿を測定することが必要である。上記のように、アルブミン尿が陽性となると腎不全と心血管イベントのリスクが上昇するため、強い治療介入が必要となる。糖尿病性腎症の治療には、血糖、血圧、脂質の厳格な管理とレニン-アンジオテンシン系の抑制、食事療法など、早期から多因子への介入を行う必要である。

本シンポジウムでは、糖尿病性腎症を中心に、CKDの疫学、予防、病態、診断と治療等についてお話ししたいと考えています。



永田 俊彦 先生

### 略歴

- 1978年 九州大学歯学部卒業
- 1979年 徳島大学歯学部附属病院助手（第二保存科）
- 1986年 徳島大学歯学部附属病院講師（第二保存科）
- 1988年 カナダ・トロント大学歯学部客員研究員：2年間
- 1995年 徳島大学歯学部教授（歯科保存学第二講座）
- 2004年 徳島大学大学院教授（歯周歯内治療学分野）  
〈2004年 徳島大学学長補佐（国際関係担当）：3年間〉  
〈2007年 徳島大学歯学部長：2年間〉  
〈2013年 日本歯周病学会理事長：2年間〉  
〈2016年 徳島大学理事・副学長（研究・国際担当）：1年間〉
- 2017年 徳島大学名誉教授

## 腎臓病と歯周病の関連

徳島大学名誉教授  
永田 俊彦

腎臓病患者の増加に伴って、歯科医療現場でも当該患者が増加しているものと推察される。歯科医師が腎臓病を意識するのは、1)糸球体腎炎や腎硬化症など原発の腎臓病、2)糖尿病性腎症、3)高血圧症を伴う腎臓病の場合であろう。歯科医師は、これらの患者の全身状態を把握するだけでなく、降圧薬服用患者では歯肉増殖症の発症リスクを考える必要がある。さらに、上記の患者のうち病状が進行し、4)慢性腎臓病（CKD）と診断され重症度の高い患者、5)人工透析に移行した患者、6)腎移植を行った患者の場合では、医科歯科連携体制を構築し、歯科診療の進め方に一層の配慮が必要となる。また、腎臓移植患者では免疫抑制薬服用による歯肉増殖症の発症も看過できない。

歯周医学に関する現在までの多くの研究成果から、歯周病と糖尿病の相互の関連や、降圧薬や免疫抑制薬と歯肉増殖症発現の関連については、概ね高いエビデンスが得られているが、慢性腎臓病（CKD）と歯周病の関連については、十分にデータが蓄積されていないこともあり、さらなる臨床疫学研究が求められている。

このような状況の中で、日本歯周病学会では、2016年に「歯周病と全身の健康」と題したガイドラインが作成され、その中で小生は「歯周病と腎臓病」を担当した。2つのクリニカルクエスション（CQ）、CQ1「歯周病は慢性腎臓病（CKD）と関連があるか？」およびCQ2「歯周治療によって慢性腎臓病（CKD）は改善するか？」を設定し、両疾患の関連について検証した。

CQ1「歯周病は慢性腎臓病（CKD）と関連があるか？」に関して、歯周病とCKDの関連性を調べた臨床縦断研究は2005年のSaremiら（*Diabetes Care*）の糖尿病患者を対象にした調査が最初の報告であり、その歴史は浅い。その後の研究では、総じて両疾患の間に病態の上で正の関連を認める報告が多いことから、両疾患の関連性を肯定的に捉えるのは妥当と判断され、同様のメタ解析論文も発表されている（エビデンスレベル3a）。

CQ2「歯周治療によって慢性腎臓病（CKD）は改善するか？」に関しては、CQ1の内容ほど情報が多くないため、エビデンスレベルは低いが、積極的な歯周治療が血管内皮機能を改善させること（Tonetti *et al*, *N Engl J Med*, 2007）を考慮すれば、歯周治療による血管内皮機能の改善が結果的に腎機能の改善に貢献できると考えられる。実際、CKD患者に対する歯周治療によってeGFR値やCRP値が改善したという臨床観察研究結果が複数報告されている（エビデンスレベル3b）。

CKDと歯周病の双方向の関連について想定される病態機序については、CKDに認められる貧血や骨代謝異常に起因する免疫力の低下や骨量減少が歯周病増悪の一因となり、一方、全身に飛び火した歯周病由来の各種炎症因子が血管内皮細胞の機能障害を引き起こし、高血圧症や動脈硬化を進行させた結果、腎機能に悪影響を及ぼす可能性が考えられる。今後、さらなる研究が展開され、その成果が実際の歯科医療現場に生かされることが期待される。