

- ④唾液 PAc(361-386)抗体価と歯周疾患の進行との関連が認められた。
- ⑤義歯装着者にカンジダ菌保有状況が増加していた。
- また、口腔健康状態と全身健康状態との関連として、
- ①血清アルブミン値と歯周疾患との関連が示された。
- ②歯数維持群の乳酸閾値は、歯喪失群に比して有意に高かった。
- ③う蝕および歯周状態と精神健康状態との関連が示された。歯科治療はよく受けているが、う蝕、歯周疾患のリスクは<健康>群より高い可能性が考えられる。
- ④歯数維持群の乳酸閾値は、歯喪失群に比して有意に高かった。
- 今後、対象者が後期高齢期に入ることを踏まえ、特に口腔疾患と ADL, QOL との関連を分析することが必要と考えられた。

A. 研究目的

高齢社会を迎え、健康増進法や健康日本 21 にも示されているように、高齢者の健康寿命の延伸が課題となっている。

本調査も 7 年目を迎え、調査対象者は 76 歳になった。過去の多くの調査により、身体的な衰えは、75 歳を超えた後期高齢者において顕著に表れることが示されている。

本調査では、70 歳高齢者の 6 年間にわたる調査情報から、口腔疾患の自然史および口腔健康状態と全身的健康状態との関連性を解明することを目的としている。

B. 対象および方法

1. 調査対象

1998 年現在、新潟市に在住している 70 歳（昭和 2 年生まれ）を対象とした。

事前に 70 歳の全住民 4,542 人に質問紙調査を実施し、回答が得られた者に対して、健診受診の希望状況を踏まえ、男女比が 1:1 になるように対象者を選定した。その結果、1998 年には 600 名が受診した。1998 年以降、同様の診査項目により 1 回/年の間隔

で経年調査を実施した。6 年後の 2004 年には 368 名が調査に参加した。

2. 診査項目

- (1) 口腔診査：口腔粘膜，歯周組織（PD，LA，歯石，BOP），歯（歯冠，根面），補綴状況・治療要求度，顎関節，咀嚼能力，パノラマレントゲン撮影，刺激唾液流量，口腔細菌検査（ミュータンス連鎖球菌，乳酸桿菌，真菌，緑膿菌，ブドウ球菌，腸内細菌，肺炎桿菌）など
- (2) 栄養調査：食事調査
- (3) 体力検査：身長，体重，身体活動性，最大握力，体重あたりの最大脚伸力，体重あたりの最大脚伸力パワー，10 秒間のステップ回数，開眼片足立ち時間，日常身体活動量調査，ステップテストなど
- (4) 血液検査：総タンパク，アルブミン，クレアチニン，Cl，K，Ca，IP，Mg，Fe，総コレステロール，中性脂肪，IgG，IgA，IgM，HbA1c，GOT，GPT など
- (5) 尿検査：尿酸，タンパク，Na，Cl，K，Zn，Ca，Mg，クレアチニン，IP など
- (6) その他：社会的要因，全身の身体的不

調, 保健行動など

C. 結果

1. 高齢者における全身健康状態

1) 体力

1999年の情報をもとに, 歩数, 握力, 脚伸展力, 脚伸展パワー, ステッピング, 開眼片足立ち, 10m歩行テストについて日常生活動作遂行能力との関係について検討した。

その結果, 歩数と脚伸展力との間に有意な正の相関関係が認められ, また, 歩数が多い者ほど日常生活動作遂行能力に優れていた。歩数との関連には性差が見られ, 特に女性は男性よりも関連が高いことが認められた。女性において, 歩数とBMI, 体脂肪率との間に有意な負の相関関係が認められた。

さらに, 2000年から2004年までの4年間, 毎年実施した体力測定を完遂した190名を対象とし, アンジオテンシンI変換酵素(ACE)の遺伝子のI/D多型が加齢にともなう身体能力の変化に対する影響を評価した。

その結果, 4年間の膝伸展力(-7.83±14.15, -5.65±11.09, -11.04±14.68 kg; それぞれI/I型, I/D型, D/D型; mean±SD), 脚伸展パワー(-80.8±155.2, -115.9±171.7, -105.6±126.3 watts; それぞれI/I型, I/D型, D/D型), 握力(-2.42±4.27, -3.36±3.34, -3.54±3.54 kg; それぞれI/I型, I/D型, D/D型)の経時的変化にACE遺伝子I/D多型間で差を認めなかった。

2) 栄養

2003年の情報をもとに, サプリメント利用状況と栄養素および食品群別摂取量との関連, さらに血液検査生化学検査値との関連について検討をした。

その結果, 市販のサプリメントを利用し

ている人は34.3%であった。サプリメントの利用数は男女とも平均1.7種類であった。成分は「ビタミン類」が最も多かった。

サプリメント常用者と非利用者, 時々利用者の3グループに分けると, 男性では, 常用者が非利用者に比べて乳類の摂取量が有意に多かった。血液生化学的検査値では, 常用者は無機リン濃度が有意に高く, 抗リユウマチ因子, 総鉄結合能が有意に低値であった。

2. 全身健康状態と口腔健康状態との関係

1) 口腔疾患の発症と口腔関連要因

(1) 歯周疾患の進行と口腔内局所要因

2004年の情報をもとに, 唾液の流量および牽糸性(糸引き度)と歯周疾患との関連について評価した。

その結果, 平均刺激唾液流量(SFR)は男性で1.62 ml/min, 女性で1.23 ml/minであり, 男性で有意に多かった。SFRと歯周ポケット深さ(PD), アタッチメントレベル(AL)といった歯周パラメーターとの間には関連が認められなかった。一方, 刺激唾液の平均牽糸性(SS)は1.91 cmで, 性差は認められなかった。SS>2.00 cmの者では, PD≥4 mmの部位割合が有意に高く, さらに平均ALも有意に高かった。

SFR値0.7 ml/minとSS値2.00 cmをカットオフとして対象者を4群に分けたところ, SFR<0.7 ml/minとSS>2.00 cmとを有する群では, 他の3群に比べて平均PD(2.5mm), PD≥4mm以上の部位の割合(18.7%), 平均AL(4.2mm), AL≥4mmの部位の割合(54.3%), AL6mm以上の部位の割合(19.8%)が有意に高かった。

さらに, 高齢者におけるBleeding on probing (BOP)と歯周疾患の進行の関連を喫煙状況を調整したうえで評価した。

対象者のうち 69.2 %に歯周疾患の進行を認めた。平均歯面数は、男性：3.48 (SD=3.39)歯面、女性：3.90 (SD=5.29)歯面であった。また、ベースライン時での BOP(+), または歯周ポケットの有病率, および歯周疾患進行率は、いずれも上顎大臼歯の歯間部で高く、BOP(+)有病率：9.5 %、4 mm 以上の歯周ポケット有病率：18.9 %、3年間の歯周疾患進行率：4.8 %であった。調査期間中4回の健診での BOP(+)の回数ごとの歯周疾患進行率は、0回：2.9 %、1回：4.7%、2回：8.7 %、3回：15.8 %、4回：26.4 %であった (χ^2 検定, $p<0.001$)。

また、ステップワイズ・ロジスティック回帰分析の結果、BOP(+)回数が増加するごとにオッズ比は増加し、4回の診査全てにおいて BOP(+)であった部位では4回とも BOP(-)であった部位と比較し 6.17 倍 ($p=0.001$) 歯周疾患の進行リスクが高かった。

さらに、2001 年の情報をもとに無作為に選んだ 87 名を対象に *Streptococcus mutans* 歯表面付着阻害抗体の歯周疾患に対する影響について評価した。

その結果、唾液 PAc(361-386)抗体を有することと付着歯肉減少との間に有意な関係が認められた。

2003 年の情報をもとに、カンジダ菌と口腔内の状況の関連について評価した。

その結果、カンジダ菌は特に義歯装着者に多く認められた。

(2) 唾液分泌動態と服薬状況

a. 唾液分泌動態

2004 年の情報から唾液の分泌動態と服薬状況について評価した。

口腔内乾燥感については、402 名中、約半数にあたる 196 名が感じていた。その

乾燥感を自覚する群での乾燥感に伴う症状については、「水をよく飲む」と答えた人が圧倒的に多く 80%におよんだ。さらに「口中がねばねばする、話しにくい」と答えた人が 22%、「乾いた食品がかみにくい」また「飲み込みにくい」とする人がそれぞれ約 10%程であった。その他の自覚症状として、「口渇抑制のためにガムやあめを食べることがある」人は 402 名中 25%にあたる 104 名、「食事時に唾液が十分に出ていない」と答えた人は 401 名中 2%の 9 名のみ、「夜中に目が覚めたときに口渇感を感じる」人が約半数の 196 名であった。

刺激時唾液分泌量をみると、男性では 214 名中 57 名(26.6%)が、また女性では 187 名中 63 名(33.7%)が 1mm1/分以下であった。

口腔水分計による測定結果をもとに、水分量の程度により、[30%以上；正常範囲(乾燥なし)、29%以上 30%未満；境界値、27%以上 29%未満；軽度乾燥、25%以上 27%未満；中程度乾燥、25%未満；重度乾燥]として分類した。舌では、正常範囲とする 30%以上が男性では 18.6%、女性では 19.2%おり、頬粘膜では男性では 29%、女性では 24%であり、頬粘膜では何らかの乾燥の徴候を示す群がやや女性の方が多かったが、両群にさほど相違はみられなかった。また、重度乾燥を示す 25%未満でも両群に目立つ相違は見られなかった。

ネバ・メーターによる唾液の洩糸性試験の結果をみると平均値は男性 1.97 cm 女性 1.86 cm となり、女性のほうが低い値となった。

b. 作用別服薬状況

最も多かったのが消化性潰瘍薬で 11.7%の人が服薬していた。以下、血管拡張剤、降圧剤、ビタミン剤、抗高脂血症薬、抗糖

尿病薬，などと続く結果となった。

2) 口腔疾患と全身健康状態との関連

(1) 栄養と歯周疾患

2004 年の調査の情報をもとに，血清アルブミン値と歯周疾患との関連を評価した。その結果，6mm 以上の LA 部位が全診査部位の 10 % 以上ある対象者を歯周疾患ハイリスク群として分類したところ，ハイリスクでない群に比べ血清アルブミン濃度の有意な低下が認められた。さらに血清アルブミン濃度を目的変数にして，6mm 以上の LA の部位%，総タンパク，カルシウム，総コレステロールを説明変数に用いて重回帰分析を行った結果，6mm 以上の LA の部位%と血清アルブミン濃度に弱いながらも有意な相関 (correlation coefficient = -0.141) が認められた。

(2) 日常身体活動状況と歯の喪失の関連

1999 年の診査受診者における有酸素性作業能および 1999 年から 2004 年間の歯の喪失の有無を測定をし，歯数維持群と歯喪失群の 2 群に振り分けた。「有酸素精査業能」有酸素性作業能の評価を目的にステップテストを行い，乳酸性作業閾値に相当する METs を算出した。

その結果，歯数維持群の乳酸閾値は，歯喪失群に比して有意に高かった。

(3) 骨関連要因と歯の喪失

2004 年度の受診者から無作為に選出した 126 名を対象とした

顎骨の評価としてパノラマエックス線写真による「下顎下縁皮質骨形態分類」を用いた。「下顎下縁皮質骨形態分類」とは，下顎下縁皮質骨の幅径と皮質骨断裂の所見を視覚的に 1～3 型に形態分類したもので

ある。

1 型 (C1)：両側皮質骨の内側表面がスムーズである。

2 型 (C2)：皮質骨の内側表面は不規則となり，内側近傍の皮質骨内部に線状の吸収を認める。

3 型 (C3)：皮質骨全体にわたり，高度な線状の吸収と皮質骨の断裂を認める。

「下顎下縁皮質骨形態分類」と現在歯数との関連をみたところ，下顎皮質骨に異常所見がみられる群は，正常群と比較して有意に現在歯数が少ないことがわかった (1 型：19.5 本，2 型：14.8 本，3 型：13.2 本) (分散分析， $p < 0.01$)。さらに，重回帰分析の結果，従属変数の現在歯数に関して，「下顎下縁皮質骨形態分類」は有意な独立変数 ($\beta = 0.356$ ， $p = 0.01$) であった。

(4) ストレスと口腔疾患，保健行動との関連

2004 年の情報をもとに，精神健康状態と，う蝕，歯周疾患などの口腔健康状態との関連を評価した。なお，精神健康状態の調査については GHQ 精神健康調査票の 30 項目版 (以下 GHQ) を用いた。

現在歯数，根面う蝕歯面数 (根面 DFS)，歯全体のう蝕歯数 (DFT)，Pd 平均，LA 平均，唾液流量 (ml/分) をそれぞれ従属変数，性別，精神健康状態 (GHQ)，フロス・歯間ブラシの使用の有無，毎日の間食の有無，毎日の飲酒の有無，現在の喫煙の有無，昨年健診後に歯科治療の有無の 7 変数を独立変数として重回帰分析を行ったところ，GHQ が有意な独立変数であったのは Pd 平均，LA 平均，唾液流量の 3 つのモデルにおいてであった。回帰係数より，GHQ スコアが高い (神経症) 者ほど，Pd 平均，LA 平均が小さく，唾液流量が少な

かった。

D. 考察

1. 高齢者における口腔健康状態と口腔疾患の発症または進行リスク

1) 歯科疾患と唾液との関連について

本調査では、刺激唾液の牽糸性が高く同時に刺激唾液量が少ない高齢者は、歯周疾患に対するリスクが高いことが示された。

唾液は体液の一種であり、物理的な性質を有している。唾液の物理的性質を客観的に評価することは口腔環境を理解するうえで重要と考えられるが、唾液の物理的性質を調査した研究はほとんど認められない。本調査結果から、今後の歯周疾患スクリーニングに活用が可能と考える。

さらに、本調査では、約半数に口腔乾燥の自覚があることおよび唾液の性状が歯周疾患の発症に関連することが示された。また、以前の調査において、唾液分泌量とう蝕の発生との関連も認められていることから、唾液流量や性状は口腔疾患の発生と大きく関わっていることが考えられる。

唾液腺の機能不全、常用薬、あるいは全身疾患の影響により、高齢者では唾液流量の減少が認められる場合が多い。唾液は口腔機能を維持するうえで重要な役割を果たしているため、唾液量の減少は口腔の状態に悪影響を及ぼすと考えられる。

唾液分泌に作用する薬剤はきわめて多いが、ほとんどが唾液分泌を低下させる作用である。例えば日本医薬品集で副作用の項に「口渇」の記載がある医薬品は 600 件以上にも及び、約 30%の医薬品に口渇の副作用があることになる。作用別には、利尿作用のある薬剤や降圧剤などの血管内や体内の水分を減少させる薬剤、抗うつ剤などの分泌抑制をきたす薬剤などが主で、ま

た消化薬でもその作用機序から唾液分泌を抑制することが知られている。本調査での上記薬剤にかぎっての服用者はさほど多くはないが、その他の作用をしめす薬剤でも口渇の副作用のあるものは多い。今後、薬剤毎に検討していく必要がある。さらに多剤服用者では唾液分泌量が有意に減少するとの報告もあり、種類別に検討してゆくことが必要である。

2) 歯の喪失リスクについて

歯の喪失リスクに関しては、口腔清掃状態、口腔内細菌叢、咬合状態、生活習慣、遺伝など様々な方向からのアプローチがなされている。

既に、本研究においても喪失歯リスクに関しては局所要因や全身的要因を含めて検討を重ねてきた。この中で、本年度は、歯科治療において撮影されることの多いパノラマエックス線写真を用いて、顎骨の状態の歯の喪失リスクを評価した。

本調査結果から、パノラマエックス線を用いた「下顎下縁皮質骨形態分類」は、現在歯数との関連が確認できた。パノラマエックス線は日常の歯科診療で用いられていることから、今後の歯の喪失に関するスクリーニング指標としての利用性が期待できる。また今後、全身的な骨代謝マーカとの関連性の解明や骨粗鬆症のスクリーニング指標への応用が期待される。

3) 歯周疾患の関連要因について

今回、BOP が健診ごとに確認される状態では歯周疾患の進行リスクが非常に高いと考えられること、また BOP がいずれの健診においても認められない部位では歯周疾患の進行がまれであることが確認された。ステップワイズ・ロジスティック回帰分析でも、調査期間中の出血回数と歯周疾

患の進行とは統計学的に有意な正の関連が認められた。BOPと歯周疾患発症や進行との関連については成人を対象とした多くの調査により認められている。今回の調査からBOPと歯周疾患との関連は高齢者においても同様であることが明らかになった。

2. 口腔健康状態と全身健康状態との関連

1) ストレスと口腔疾患、保健行動との関連

本研究においてはう蝕および歯周状態と精神健康状態との関連が示された。

高齢者は、配偶者の介護や死別、自らの健康障害による日常生活動作能力の低下などからストレス源が多い集団である。環境の変化や過度のストレスは、神経症症状、抑うつ症状を生じやすいことが示されている。過度のストレスは自律神経系、内分泌系、免疫系の不調を引き起こすことから、精神健康状態と身体的疾患は強く関連していることが知られている。

したがって、高齢者のメンタルヘルスマネジメントは急務な課題である。その中でも、口腔の健康は、高齢者の心の安定を保つ意味でも重要であり、口腔と精神衛生状態との関連が報告されている。

しかし、この点での調査は不足しており、今後とも関連性について調査していく必要がある。

2) 栄養との関連

今回、血清アルブミン値と歯周疾患との関連が示された。

血清アルブミンは栄養状態をはじめ肝障害あるいは腎障害などの全身健康状態をも知る有用な指標であり、特に高齢者において総死亡率に対するリスク因子であるとされている。さらに近年では根面う蝕と相関

が報告され、高齢者の口腔健康をモニタリングする上で、血清アルブミン濃度変化が注目されている。今回の結果は、ハイリスクな歯周疾患罹患者のスクリーニングにおいて、血清アルブミン値のモニタリングの有用性が示唆されている。低栄養状態はう蝕や歯周疾患に対して影響をおよぼすことが考えられる。しかし、そのメカニズムについては不明な点も多く今後のさらなる検討が望まれる。

3) 日常活動動作との関連

歯数維持群の乳酸閾値は、歯喪失群に比して有意に高かった。有酸素性作業能を高く保つ事はその後の歯の喪失を防ぐうえで有効であると考えられる。

単なる長寿ではなく、高齢者のいわゆる健康寿命を延長させるためには、日常生活において身体的に自立していることが重要である。高齢者における咀嚼機能の低下は、食生活や栄養摂取状況を変化させるばかりでなく、その影響は身体的状況までおよぶと考えられている。これまでの疫学研究により、咀嚼能力と、日常生活動作能力(ADL)、生活機能面(社会的役割)、全身健康の自己評価、との間に有意な関連が認められている。また、本調査では、質問紙調査からいくつかの口腔関連の事柄と日常身体活動状況との間の関連が示唆された。さらに、十分な咬合支持域をもつ者、あるいは咀嚼能力が維持されている者ほど、運動機能が高いことが示されている。しかし、これらの調査はほとんどが断面調査であるため、因果関係を示すまでには至っていない。今後さらに長期にわたる調査の中で関連性を明確にしていく必要があると考える。

E. 結論

1998年に新潟市に在住する70歳、600名に対する6年間の調査から、横断および縦断分析を行った。その結果、口腔健康状態と全身健康状態として栄養、運動機能、体格、唾液の性状、ストレス、日常活動動作との間に有意な関連が認められた。

今後、対象者が後期高齢期を迎えることを踏まえ、身体的、精神的変化を捉えると伴に口腔健康状態との関連を評価していく必要がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Yoshihara, A., Seida, Y., Hanada, N., Miyazaki, H.: A Longitudinal study of the relationship between periodontal disease and bone mineral density in community-dwelling older adults, *J Clin Periodontol*, 31: 680-684, 2004.

2) 小林孝雄, 中島啓介, 葭原明弘, 宮崎秀夫, 小鷲悠典: 高齢者における歯周組織の状態と血清 IgG サブクラスとの関連, *日歯周誌*, 46(1), 31-38, 2004.

3) 葭原明弘, 清田義和, 片岡照二郎, 花田信弘, 宮崎秀夫: 地域在住高齢者の食欲とQOLとの関連, *口腔衛生会誌*, 54: 241-248, 2004.

4) Watanabe, R., Hanamori, K., Kadoya, H., Nishimuta, M., Miyazaki, H.: Nutritional intakes in community-dwelling older Japanese adults: high intakes of energy and protein based on high consumption of fish, vegetables and fruits provide sufficient micronutrients. *J Nutr Sci Vitaminol* 50, 184-195, 2004.

5) 吉武裕: 高齢者の体力と生活, *Advances in Aging and Health Research* 2003,25-30, 2004.

6) 葭原明弘, 宮崎秀夫: 口腔健康指標としての血清アルブミン, *臨床検査*, 48: 567-570, 2004.

7) Senpuku, H., Tada, A., Yamaga, T., Hanada, N., Miyazaki, H.: Relationship between volatile sulphide compounds concentration and oral bacteria species detection in the elderly, *Int. Dent. J.*, 54, 149-153, 2004.

8) Amarasena, N., Ogawa, H., Yoshihara, A., Hanada, N., Miyazaki, H.: Serum Vitamin C-Periodontal relationship in Community-dwelling Elderly Japanese, *J Clin Periodontol*, 32:93-97, 2005.

9) Yoshioka, M., Ayabe, M., Yahiro, T., Higuchi, H., Higaki, Y., St-Amand, J., Miyazaki, H., Yoshitake, Y., Shindo, M., Tanaka, H.: Long-period acceleromoter monitoring shows the role of physical activity in overweight and obesity. *Int. J. Obesity*, advance online publication 11 January 2005; doi:10.1038/sj.ijo.0802891.

10) Yoshihara, A., Sugita, N., Yamamoto, K., Kobayashi, T., Hirotsu, T., Ogawa, H., Miyazaki, H., Yoshie, H.: FcgRIIIb genotypes and smoking in periodontal disease progression among community-dwelling older adults, *J Periodontol*, 2005, in press.

11) Nakashima, K., Kobayashi, T., Yoshihara, A., Fujiwara, J., Miyazaki, H., Kowashi, Y.: Periodontal conditions in an elderly Japanese

population influenced by smoking status and serum IgG2 levels, J Periodontol, 2005, in press.

12)Yoshihara, A., Seida, Y., Hanada, N., Miyazaki, H.: Is the bone mineral density a risk factor for periodontal disease progression?, Dental Tribune International, 2005, in press.

13)Yoshihara, A., Seida, Y., Hanada, N., Nakashima, K., Miyazaki, H.: The relationship between bone mineral density and the number of remaining teeth in community-dwelling older adults, J oral rehabil, 2005, in press.

2. 学会発表

- 1)アントン ラハルジョ, 葭原明弘, 宮崎秀夫: 高齢者における Bleeding on probing と歯周病進行との関連, 平成 16 年度新潟歯学会総会, 新潟大学歯学部, 2004 年 4 月 24 日
- 2)泉福英信, 多田章夫, 津覇雄三, 葭原明弘, 宮崎秀夫: 歯周疾患における S. mutans の歯表面付着阻害抗体の意義, 口腔衛生会誌, 54; 327, 2004.
- 3)Rahardjo, A., Yoshihara, A., Amarasena, N., Ogawa, H., Miyazaki, H.: Relationship between bleeding on probing and periodontal disease progression in community-dwelling older adults, AAPD in Bali, 2004
- 4)清田義和, 葭原明弘, 小川祐司, 廣富敏伸, 山賀孝之, 高野尚子, 片岡照二郎, 濃野要, 宮崎秀夫: 高齢者の咀嚼能力と日常生活動作遂行能力との関連性, 口腔衛生会誌, 54: 354, 2004.
- 5)永山寛, 木村靖夫, 中川直樹, 島田美恵子, 恒吉玲代, 浜岡隆文, 吉武裕: 高齢者(71 歳)における日常生活の歩数と体力との関係について, 体力科学, .53: 784, 2004.
- 6)渡邊令子: 自立高齢者におけるサプリメント利用の実態 - 2003 年度 新潟市高齢者コホート調査から -, 第 14 回 日本健康医学会総会 シンポジウム「サプリメントと健康」
- 7)Hiroto, T., Yoshihara, A., Ito, K., Igarashi, A., Miyazaki, H.: Relationship between stimulated saliva and periodontal condition in community-dwelling elders, 83th General Session of the IADR, (J. Dent. Res.,), USA, 2005 年3月
- 8)Ogawa, H., Hiroto, T., Yoshihara, A., Miyazaki, H.: Association between Serum Albumin and Periodontal Disease in Community-dwelling Elderly, 83th General Session of the IADR, (J. Dent. Res.,), USA, 2005 年3月
- 9)Yoshihara, A., Watanabe, R., Nishimuta, M., Hanada, N., Miyazaki, H.: Nutrient values and dental diseases in the elderly, 83th General Session of the IADR, (J. Dent. Res.,), USA, 2005 年3月

●付録

各研究協力者の報告書

A. 宛名： 分担研究者 宮崎秀夫 殿

B. 指定課題名： 平成 16 年度医療技術評価総合研究事業

「地域住民の口腔保健と全身的な健康状態の関係についての総合研究」

C. 研究協力課題：

「アンジオテンシン I 変換酵素遺伝子 I/D 多型と加齢にともなう身体能力の変化」

D. 研究協力者： 飛奈卓郎

北海道大学大学院教育学研究科

E. 研究目的：

アンジオテンシン I 変換酵素 (ACE) 遺伝子挿入 (Insertion: I) 欠損 (Deletion: D) 多型は身体能力に影響を及ぼす遺伝的要因として報告されている。また近年の報告は、ACE 阻害薬の長期投与は加齢にともなう下肢筋力の減少を抑える可能性を示唆している。本研究では ACE 活性を決定するとともに、この遺伝子の I/D 多型が加齢にともなう身体能力の変化に影響を与えると仮説を立て検証を行った。

F. 研究方法：

対象者は無作為に抽出された 72 歳の高齢者 600 名のうち、2000 年から 2004 年までの 4 年間、毎年実施した体力測定を完遂した 190 名 (I/I 型: 77 名, I/D 型: 85 名, D/D 型: 28 名) である。測定項目は膝伸展力、脚伸展パワー、握力である。

G. 研究結果および考察：

初年度の筋力に遺伝子多型間で有意差を認めなかった。また 4 年間の膝伸展力 (-7.83 ± 14.15 , -5.65 ± 11.09 , -11.04 ± 14.68 kg: それぞれ I/I 型, I/D 型, D/D 型; mean \pm SD)、脚伸展パワー (-80.8 ± 155.2 , -115.9 ± 171.7 , -105.6 ± 126.3 watts; それぞ

れ I/I 型, I/D 型, D/D 型)、握力 (-2.42 ± 4.27 , -3.36 ± 3.34 , -3.54 ± 3.54 kg; それぞれ I/I 型, I/D 型, D/D 型) の経時的変化に ACE 遺伝子 I/D 多型間で差を認めなかった。

本研究結果は ACE 遺伝子 I/D 多型が加齢にともなう身体能力の変化に影響を及ぼす因子でない事を示唆する。

H. 結論:

本研究の結果から、ACE 遺伝子 I/D 多型は加齢にともなう膝伸展力、脚伸展パワー、握力の低下に対し関連は認められなかった。

I. 研究発表論文:

なし

1. 表題

アンジオテンシン I 変換酵素遺伝子 I/D 多型と加齢にともなう身体能力の変化
Relationship between angiotensin converting enzyme gene I/D polymorphism and muscle strength in elderly

2. 著者

飛奈卓郎¹⁾, 綾部誠也¹⁾, 吉武裕²⁾, 木村靖夫³⁾ 宮崎秀夫⁴⁾, 石井好二郎¹⁾, 張波⁵⁾,
朔啓二郎⁵⁾, 進藤宗洋⁶⁾, 清永明⁶⁾, 田中宏暁⁶⁾
Takuro Tobina¹⁾, Makoto Ayabe¹⁾, Yutaka Yoshitake²⁾, Yasuo Kimura³⁾ Hideo
Miyazaki⁴⁾, Kojiro Ishii¹⁾, Bo Zhang⁵⁾, Keijiro Saku⁵⁾, Munehiro Shindo⁶⁾, Akira
Kiyonaga⁶⁾, Hiroaki Tanaka⁶⁾

3. 所属

- 1) 北海道大学大学院教育学研究科 ; Graduate School of Education, Hokkaido University
- 2) 鹿屋体育大学体育学部 ; National Institute of Fitness and Sports in Kanoya
- 3) 佐賀大学文化教育学部 ; Faculty of Culture and Education, Saga University
- 4) 新潟大学歯学部 ; Graduate School of Medicine and Dental Science, Niigata University
- 5) 福岡大学医学部第 2 ; Fukuoka University School of Medicine
- 6) 福岡大学スポーツ科学部 ; Faculty of Sports and Health Science, Fukuoka University

4. 所在地

- 1) 〒060-0811 北海道札幌市北区北 11 条西 7
電話 011-706-5420, FAX 011-706-5420
- 2) 〒891-2393 鹿児島県鹿屋市白水町 1
電話 0994-46-4963, FAX 0994-46-4963
- 3) 〒840-8502 佐賀市本庄町 1
電話, FAX
- 4) 〒951-8514 新潟県新潟市学校町通り 2-5274
電話, FAX
- 5) 〒814-0180 福岡県福岡市城南区七隈 7-45-1
電話 092-801-1011, FAX 092-865-2692
- 6) 〒814-0180 福岡県福岡市城南区七隈 8-19-1
電話 092-871-6631, FAX 092-862-3033

5. キーワード

アンジオテンシン I 変換酵素, 遺伝子多型, 加齢

6. ランニングタイトル

ACE genotype and muscle strength change in elderly

7. 審査希望領域

Aging and health promotion

8. 著者連絡先

氏名 : 田中宏暁 E-mail アドレス : htanaka@fukuoka-u.ac.jp

【要約】

アンジオテンシン I 変換酵素 (ACE) 遺伝子挿入 (Insertion: I) 欠損 (Deletion: D) 多型は身体能力に影響を及ぼす遺伝的要因として報告されている。また近年の報告は、ACE 阻害薬の長期投与は加齢にともなう下肢筋力の減少を抑える可能性を示唆している。本研究では ACE 活性を決定する、この遺伝子の I/D 多型が加齢にともなう身体能力の変化に影響を与えると仮説を立て検証を行った。

対象者は無作為に抽出された 72 歳の高齢者 600 名のうち、2000 年から 2004 年までの 4 年間、毎年実施した体力測定を完遂した 190 名 (I/I 型: 77 名, I/D 型: 85 名, D/D 型: 28 名) である。測定項目は膝伸展力、脚伸展パワー、握力である。

初年度の筋力に遺伝子多型間で有意差を認めなかった。また 4 年間の膝伸展力 (-7.83 ± 14.15 , -5.65 ± 11.09 , -11.04 ± 14.68 kg; それぞれ I/I 型, I/D 型, D/D 型; mean \pm SD)、脚伸展パワー (-80.8 ± 155.2 , -115.9 ± 171.7 , -105.6 ± 126.3 watts; それぞれ I/I 型, I/D 型, D/D 型)、握力 (-2.42 ± 4.27 , -3.36 ± 3.34 , -3.54 ± 3.54 kg; それぞれ I/I 型, I/D 型, D/D 型) の経時的変化に ACE 遺伝子 I/D 多型間で差を認めなかった。

本研究結果は ACE 遺伝子 I/D 多型が加齢にともなう身体能力の変化に影響を及ぼす因子でない事を示唆する。

【Abstract】

Previous studies indicated that the Angiotensin I converting enzyme (ACE) gene insertion/deletion (I/D) polymorphism could influence human physical performance. Furthermore, a study suggested that ACE inhibitor treatment might decrease long-term decline in muscle strength in elderly women. Thus we hypothesized that the I allele of ACE gene I/D polymorphism, which relate to lower ACE activity, might be associate with slow-decline of muscle strength in elderly.

One hundred ninety elderly with aged 72 year were recruited for this study. We assessed isometric knee extension strength, leg extension power and grip strength at every year for 4 years.

At the preliminary measurements, physical characteristics and the muscle strength were not significantly different among three genotypes. Age-related changes of the isometric knee extension (-7.83 ± 14.15 , -5.65 ± 11.09 , -11.04 ± 14.68 kg; I/I, I/D and D/D respectively; mean \pm SD), leg extension power (-80.8 ± 155.2 , -115.9 ± 171.7 , -105.6 ± 126.3 watts; I/I, I/D and D/D respectively), grip strength (-2.42 ± 4.27 , -3.36 ± 3.34 , -3.54 ± 3.54 kg; I/I, I/D and D/D respectively) were similar among three genotypes. There results of this investigation suggest that ACE gene I/D polymorphism is not affect the age-related change of muscle strength in elderly.

1. 緒言

加齢による身体の変化は様々な要因に影響を受けるが、加齢の速度や寿命が同一種内で収斂していることから、少なからず遺伝的要因に支配されていると推察できる[Hekimi et al. (2003); Browner et al. (2004)]。近年、ヒトの長寿と遺伝的要因に関する研究が行われており、アンジオテンシン I 変換酵素 (ACE) 遺伝子の挿入 (Insertion: I) 欠損 (Deletion: D) 多型が候補として報告された [Schachter et al. (1994)]。

ACE は血圧調整機構で作用する酵素であり、生理的不活性なアンジオテンシン I (Ang I) を強力な血管収縮作用をもたらすアンジオテンシン II (Ang II) に変換する。Ang II は血管収縮作用のみならず、副腎でのアルドステロン分泌を促進させ、水分とナトリウムの再吸収を促す結果、昇圧作用をもたらす。また一方で ACE は、一酸化窒素の産生を促すブラジキニン (BK) を不活性化することで血管拡張を阻害する。ヒト ACE 遺伝子は 17 番染色体に存在し、イントロン 16 への 278 塩基対の挿入の有無で ACE 遺伝子の I/D 多型が決定する。ACE 遺伝子 I/D 多型には I 対立遺伝子のホモ接合 (I/I 型)、D 対立遺伝子のホモ接合 (D/D 型) とヘテロ接合 (I/D 型) が存在する。I/I 型の血漿と組織の ACE 活性は D/D 型に比べ有意に低く、I/D 型はその中間である [Rigat et al. (1990)]。

ACE 遺伝子 I/D 多型は身体能力に影響を及ぼす遺伝的要因として数多く報告された [Montgomery et al. (1998); Gayagay et al. (1998); Hagberg et al. (1998); Woods et al. (2001)]。我々の先行研究も ACE 遺伝子 I/D 多型がヒト骨格筋組成を決定する遺伝的因子の 1 つである可能性を示唆している [Zhang et al. (2003)]。また近年の報告は、ACE 阻害薬が身体能力の改善を促す [Vescovo et al. (1998)] 効果や、加齢にともなう筋力の低下を抑える効果 [Onder et al. (2002)] を有する可能性を示唆している。慢性的に ACE 活性が低いことが身体能力を改善し、加齢にともなう筋力の低下を抑える要因で

あるとすれば、遺伝的に ACE 活性の低い I/I 型は加齢にともなう筋力の低下が少ないはずである。

そこで本研究では高齢者を対象に追跡調査を行い、ACE 遺伝子 I/D 多型と加齢にともなう筋力の変化の関係を検証した

2. 方法

2.1. 対象者

新潟県在住で 2000 年に 72 歳を迎える新潟市在住の高齢者を無作為に 600 名選出し、2000 年から 2004 年までの 4 年間、毎年 6 月に行う体力測定を完遂した 190 名を本研究の対象者とした。すべての対象者からインフォームドコンセントを得た。本研究は新潟大学歯学部倫理委員会の承認を得ている。

2.2. 遺伝子多型解析

末梢血白血球より DNA を抽出し PCR 法により増幅した。PCR 産物をアガロースゲル電気泳動法にて ACE 遺伝子の I allele と、D allele を解離し、エチジウムブロマイド染色を 30 分行った。その後、アガロースゲルを紫外線照射下で写真撮影し、ACE 遺伝子 I/D 多型を決定した [Zhang et al., (2003)].

2.3. 筋力測定

測定項目は膝伸展力、脚伸展パワーと握力である。膝伸展力は対象者をイスに座らせ、膝を 90 度に曲げた状態でロードセルに接続したベルトを両足首にかけ、膝伸展時の最大等尺性張力を測定した。脚伸展パワーは脚伸展測定装置 (Combi 社製; Anaeropress-3500) を用いて 5 回測定を行い、最大と 2 番目の測定値の平均値を用いた。握力はスメドレー式握力計 (ヤガミ社製; DM-100s) を用いて左右 2 回測定を行い、最大値を採用した。

2.4. 統計処理

ACE 遺伝子 I/D 多型の I/I 型、I/D 型と D/D 型の初年度測定値の比較は分散分析を用いた。ACE 遺伝子 I/D 多型間の膝伸展力、脚伸展パワーと握力の経時的変化の比較は反復測定 2 間配置の分散分析を用いた。筋力測定の測定値は体重で標準化して統計処理に用いた。危険率 5%以下を有意差ありとした。

3. 結果

ACE 遺伝子 I/D 多型の発現頻度は I/I 型 77 名(男性 50 名, 女性 27 名)、I/D 型 85 名(男性 52 名, 女性 33 名)、D/D 型 28 名(男性 18 名, 女性 10 名)で Hardy-Weinberg の平衡は成立していた。

初年度の測定で得た身長、体重、膝伸展力、脚伸展パワーと握力に ACE 遺伝子 I/D 多型間で差を認めなかった (Table 1)。また 4 年間のひざ伸展力、脚伸展力と握力の経時的変化も ACE 遺伝子 I/D 多型で有意差を認めなかった (Figure. 1)。

4. 考察

これまでに ACE 遺伝子 I/D 多型が身体能力に影響を及ぼす可能性を示唆する論文は数多く報告されている。更にこの遺伝子多型が寿命をコントロールする可能性を示唆する報告や、ACE 阻害薬の長期服用が加齢にともなう筋力低下を抑える報告から、我々は ACE 活性に強く影響を与える ACE 遺伝子 I/D 多型が加齢にともなう筋力の変化に影響を及ぼすと仮説を立て検証を行った。しかし我々の仮説に反して膝伸展力、脚伸展パワーと握力に ACE 遺伝子 I/D 多型間で差を認めなかった。

筋力は加齢にともない減少する [Gallagher et al. (1997)]。ACE 遺伝

子 I/D 多型が加齢にともなう筋力の変化に、強い影響を及ぼす遺伝的因子であれば、2000 年の時点、つまり対象者が 72 歳の時点で、筋力に差が現れるはずである。本研究では初年度の筋力のみならず、4 年間の経時的な筋力の変化にも ACE 遺伝子 I/D 多型間で差を認めなかった。本研究の横断的と縦断的な見解から、ACE 遺伝子 I/D 多型と加齢にともなう筋力の変化に関係は認められなかった。

Onder らは ACE 阻害薬の長期服用が加齢にともなう筋力の減少を抑える要因として、炎症反応物質の減少を提案している [Onder et al. (2002)]。彼らは炎症反応物質の減少の経路として、ACE の阻害による BK の増加を介した一酸化窒素 (NO) の増加 [De Caterina et al. (1995)]、アンジオテンシン II の減少による nuclear factor kB (NF-kB) の核内への移動抑制を介した、Interleukin-6 (IL-6) や tumor necrosis factor alpha (TNF- α) の減少 [Han et al. (1999); Ross (1993)] を挙げている。ACE 遺伝子 I/D 多型の I/I 型は D/D 型に比べ ACE 活性が低いため、BK の不活性化は少なく、また Ang II の産生も少ないと推察できるが、先行研究では ACE 遺伝子 I/D 多型間で安静時の BK と Ang II に差を認めていない [Murphey et al. (2000); Lachurie et al. (1995)]。よって ACE 遺伝子 I/D 多型が炎症反応物質の産生に影響を及ぼす可能性は低いと考えられる。

本研究の結果は ACE 遺伝子 I/D 多型は加齢にともなう筋力の変化に影響を及ぼす因子でないことを示唆している。

5. 謝辞

本研究は、日本政府文部科学省科学研究費基盤研究 B 15300229 と平成 15 年度鹿屋体育大学教育改善推進費（学長裁量経費）（吉武裕）の補助を受け、平成 11 年度から 16 年度にかけて実施された文部科学省科学技術振興調整費生活者ニーズ対応研究の課題として実施された。ここに記して感謝の意を

示すものである。

6. 参考文献

Browner WS, Kahn AJ, Ziv E, Reiner AP, Oshima J, Cawthon RM, Hsueh WC, Cummings SR. (2004). The genetics of human longevity. *Am J Med.*, 117:851-860.

De Caterina R, Libby P, Peng HB, Thannickal VJ, Rajavashisth TB, Gimbrone MA Jr, Shin WS, Liao JK. (1995). Nitric oxide decreases cytokine-induced endothelial activation. Nitric oxide selectively reduces endothelial expression of adhesion molecules and proinflammatory cytokines. *J Clin Invest.*, 96:60-68.

Gallagher D, Visser M, De Meersman RE, Sepulveda D, Baumgartner RN, Pierson RN, Harris T, Heymsfield SB. (1997). Appendicular skeletal muscle mass: effects of age, gender, and ethnicity. *J Appl Physiol.*, 83:229-239.

Gayagay G, Yu B, Hambly B, Boston T, Hahn A, Celermajer DS, Trent RJ. (1998). Elite endurance athletes and the ACE I allele -the role of genes in athletic performance-. *Hum Genet.*, 103:48-50.

Hagberg JM, Ferrell RE, McCole SD, Wilund KR, Moore GE. (1998). VO2 max is associated with ACE genotype in postmenopausal women. *J Appl Physiol.*, 85:1842-1846

Han Y, Runge MS, Brasier AR. (1999). Angiotensin II induces interleukin-6 transcription in vascular smooth muscle cells through pleiotropic activation of nuclear factor-kappa B transcription factors. *Circ Res.*, 84:695-703.

Hekimi S, Guarente L. (2003). Genetics and the specificity of the aging process. *Science*, 299:1351-1354.

Montgomery HE, Marshall R, Hemingway H, Myerson S, Clarkson P, Dollery C, Hayward M, Holliman DE, Jubbs M, World M, Thomas EL, Brynes AE, Saeed N, Barnard M, Bell JD, Prasad K, Rayson M, Talmud PJ, Humphries SE. (1998). Human gene for physical performance. *Nature*, 393:221-222.

Lachurie ML, Azizi M, Guyene TT, Alhenc-Gelas F, Menard J. (1995) Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism has no influence on the circulating renin-angiotensin-aldosterone system or blood pressure in normotensive subjects. *Circulation*, 91:2933-2942.

Onder G, Penninx BW, Balkrishnan R, Fried LP, Chaves PH, Williamson J, Carter C, Di Bari M, Guralnik JM, Pahor M. (2002). Relation between use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and muscle strength and physical function in older women: an observational study. *Lancet*, 359:926-930.

Rigat B, Hubert C, Alhenc-Gelas F, Cambien F, Corvol P, Soubrier F. (1990). An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *J Clin Invest.*, 86:1343-1346.

Ross R. (1993). The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature*, 362:801-809.

Schachter F, Faure-Delanef L, Guenot F, Rouger H, Froguel P, Lesueur-Ginot L, Cohen D. (1994). Genetic associations with human longevity at the APOE and ACE loci. *Nat Genet.*, 6:29-32.

Vescovo G, Dalla Libera L, Serafini F, Leprotti C, Facchin L, Volterrani M, Ceconi C, Ambrosio GB. (1998). Improved exercise tolerance

after losartan and enalapril in heart failure: correlation with changes in skeletal muscle myosin heavy chain composition. *Circulation*, 98:1742-1749.

Woods D, Hickman M, Jamshidi Y, Brull D, Vassiliou V, Jones A, Humphries S, Montgomery H. (2001). Elite swimmers and the D allele of the ACE I/D polymorphism. *Hum Genet.*, 108:230-232.

Zhang B, Tanaka H, Shono N, Miura S, Kiyonaga A, Shindo M, Saku K. (2003). The I allele of the angiotensin-converting enzyme gene is associated with an increased percentage of slow-twitch type I fibers in human skeletal muscle. *Clin Genet.*, 63:139-144.