

Figure 1 Changes of hs-CRP and HbA1c in all the patients of the Intervention and Control groups

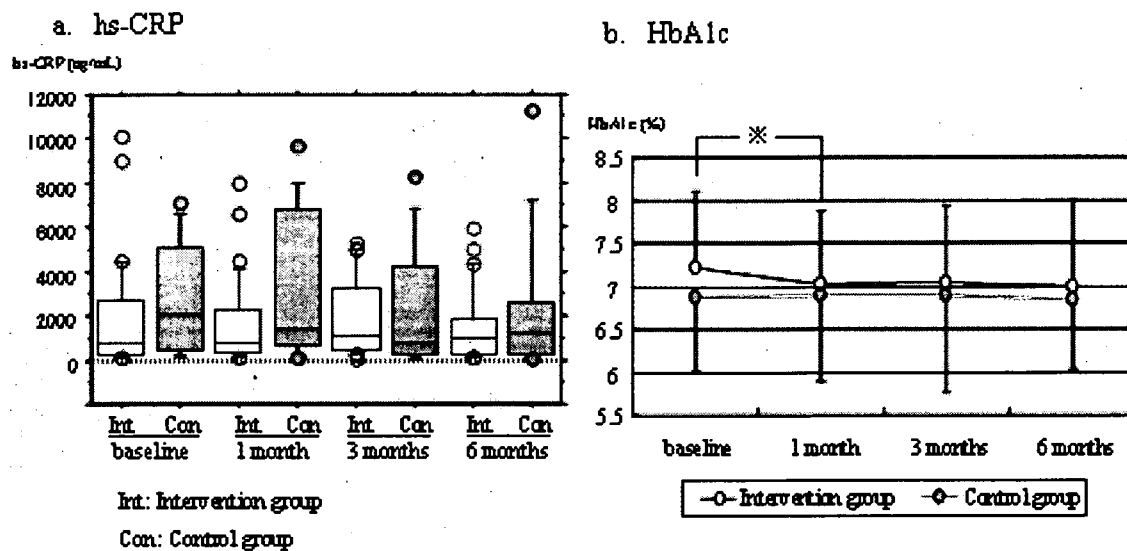
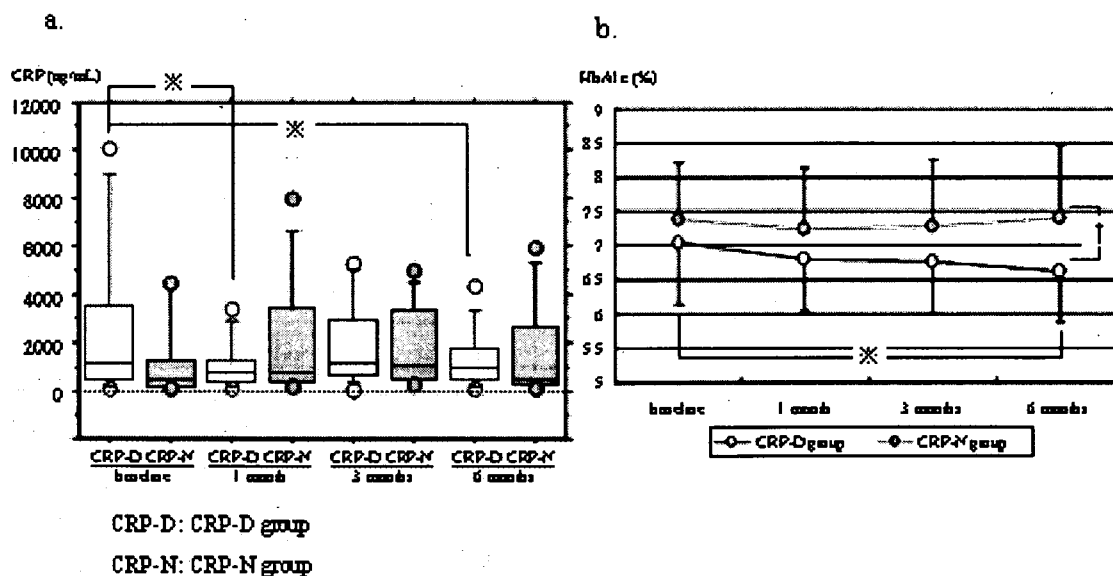


Figure 2 Changes of hs-CRP and HbA1c in hs-CRP-decreased (CRP-D) and hs-CRP-increased or unchanged (CRP-N) groups of the intervention groups



厚生労働科学研究補助金（医療・安全技術評価総合研究事業）

「口腔保健と全身の QOL の関係に関する総合研究」

分担研究報告書

咀嚼機能と循環器疾患発症との関連性

分担研究者 小野高裕（大阪大学大学院歯学研究科顎口腔機能再建学講座 准教授）
研究協力者 岡村 智教（国立循環器病センター予防検診部 部長）
小久保喜弘（国立循環器病センター予防検診部 医長）
渡邊 至（国立循環器病センター予防検診部 医師）
東山 綾（国立循環器病センター予防検診部 医師）
長谷川陽子（大阪大学附属病院咀嚼補綴科 医員）
池邊一典（大阪大学附属病院咀嚼補綴科 講師）
前田芳信（大阪大学大学院歯学研究科顎口腔機能再建学講座 教授）
田中宗雄（大阪大学附属病院予防歯科 講師）
雫石 聰（大阪大学大学院歯学研究科口腔分子免疫制御学講座 教授）
森本佳成（大阪大学附属病院歯科麻酔科 講師）
丹羽 均（大阪大学大学院歯学研究科高次脳口腔機能学講座 教授）
野首孝祠（大阪大学先端科学イノベーションセンター 特任教授）
谷口 学（社団法人吹田市歯科医師会 会長）

A. 研究目的：

齲蝕・歯周病に代表される口腔疾患の予防と治療は、これまで健全な口腔機能の発達と維持を目的としたものであったが、口腔疾患が全身の健康に及ぼすことが次第に明らかとなり、現在では、慢性的な歯周病の罹患と動脈硬化性疾患、糖尿病、メタボリックシンドロームとの関係が指摘されている。また、予防対策によって高齢者の平均歯数は増加しているものの、高齢者人口の増加により、歯を喪失した高齢者の数が増加している。歯の喪失と共に生じる咀嚼能力の低下は食習慣の変化をまねき、それが栄養状態の変化を通して生活習慣病の発症に影響すると指摘されており、最終的には高齢者の ADL の低下と健康寿命の短縮をまねく。

このような背景があるものの、住民を対象とした健診において、口腔健康を疾患レベル（齲蝕、歯周病の状態）から歯の喪失による機能障害レベル（咬合状態、咬合力、咀嚼能力、唾液分泌）に至るまで包括的に調査し、生活習慣病（糖尿病、高脂血症、高血圧、高尿酸血症など）との関連について分析した研究は見られない。そこで、本研究は、国立循環器病センターの循環器健診において、歯科検診を行い、口腔健康における動脈硬化性疾患発症因子を探ろうとすることを目的とする。

B. 対象および方法：

国立循環器病センター予防検診部の健診受診者（年齢 50 歳～79 歳）で文書により同意を得た者を対象に実施する。予防検診部の受診者は年間約 1800 名（週 4 日健診）であり、該当年齢の対象者の同意率を 50%とすると年間約 750 名であり、2 年間で約 1500 名を対象とする。

動脈硬化性疾患の指標として、歯科検診時および過去の健診データより、①生活習慣に関する問診事項（歯科領域の問診、飲酒、喫煙、運動、睡眠）、②既往歴、家族歴、③血液生化学（総コレステロール、HDL コレステロール、中性脂肪、血糖、HbA1c、 γ GTP、クレアチニン、尿酸）、生理機能検査データ（血圧、脈拍、心電図、脈波伝播速度、ABI、頸部エコーによる IMT・狭窄）、⑤身体測定データ（BMI、体脂肪率、ウエスト・ヒップ）などを用いる。

歯科検診の方法としては、標準化した方法で口腔内検査を行って、歯の状態を表す DMFT、咬合（噛み合わせ）の状態を表す Eichner's Index、歯周病の指標である CPITN を評価する。また、感圧シートによる咬合力検査ならびに咀嚼刺激による 2 分間唾液量測定を行う。さらに、検査用グミゼリーを用いた咀嚼能率測定を行う。採取した唾液は凍結保存し、real-time PCR 法による歯周病細菌の同定のほか、潜血反応、ストレスマーカー（コルチゾール、アミラーゼ）濃度などの分析に用いる。歯科検診データ収集終了後に、吹田研究で採血されている血液サンプルの中から s-ICAM1、s-VCAM1 などの炎症マーカーを一括で測定する。

C：結果および考察

1. 歯科健診の準備状況

19 年度は、大阪大学大学院歯学研究科と国立循環器病センターが共同して健診計画を策定した。研究計画（資料）は、平成 20 年 2 月 12 日に同センターの高度先駆的医療・研究専門委員会の承認を得、さらに平成 20 年 2 月 28 日に同センターの倫理委員会の承認を得て、平成 20 年 4 月より実施できる見通しである。

わが国における医科・歯科合同の健康調査研究は、福岡県における久山町に代表されるように町村部で行われるものがほとんどであり、本研究のような都市部における大規模調査は珍しい。医療サービスが発達した都市での無料健診を円滑に行うためには、既存の医療機関との事前調整が重要であるため、今回吹田市において新たに歯科健診を行なうに当たっては、社団法人吹田市歯科医師会に計画書を提出して説明を行い、さいわい全面的な理解と協力体制を得ることができた。

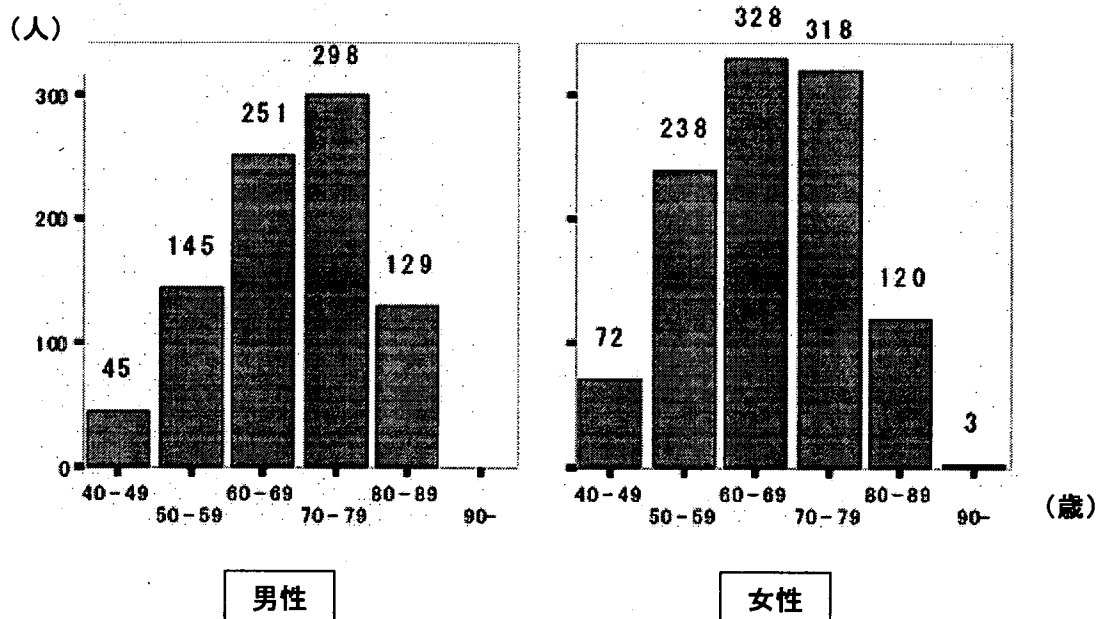
また、今回承認を得た計画書では研究期間を 2 年とし、横断研究として行うこととしているが、これは同センターが 2 年後に独立行政法人化されることを考慮したものであり、2 年後に倫理委員会に継続を申請し、継続してコホート縦断研究とする予定で準備を行なっている。

2. 対象となる健診受診者の予備調査

国立循環器病センター予防検診部では、吹田市住民を対象とした隔年の健診事業を行っており、その受診者が本研究の対象者の母集団となる。そこで、本研究の2008年度対象者の母集団の特徴を概観するために2006年度受診者のデータより、性別、年齢、問診票の歯科関連項目のうち「歯の数」と「義歯の使用」について分析した。

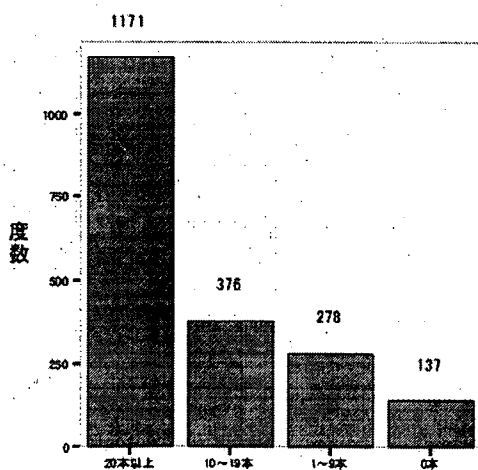
1) 性比・年齢分布

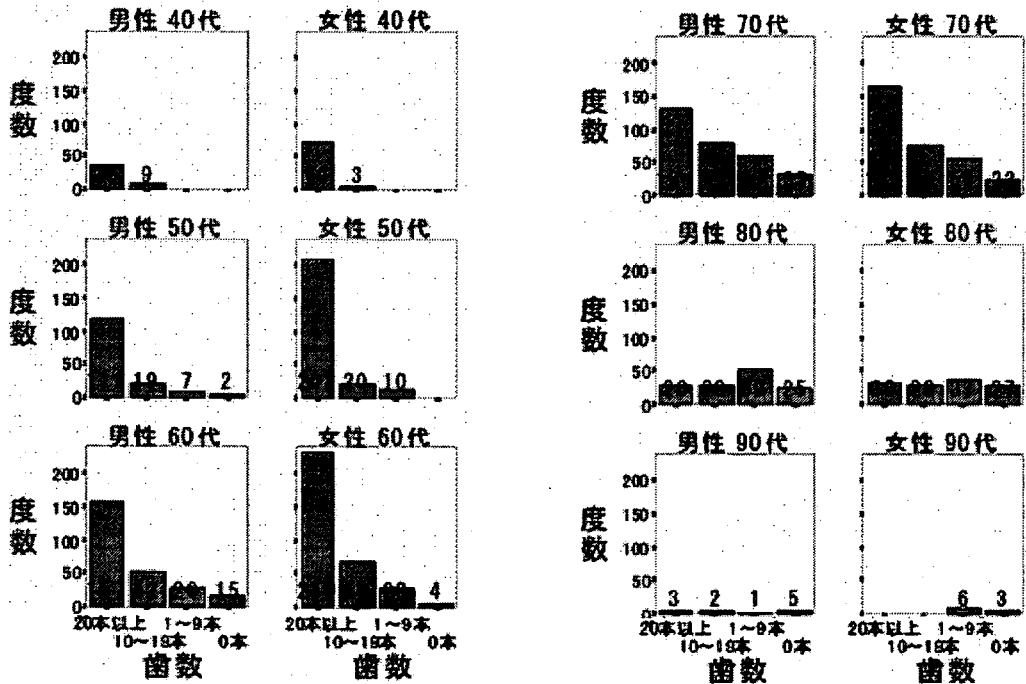
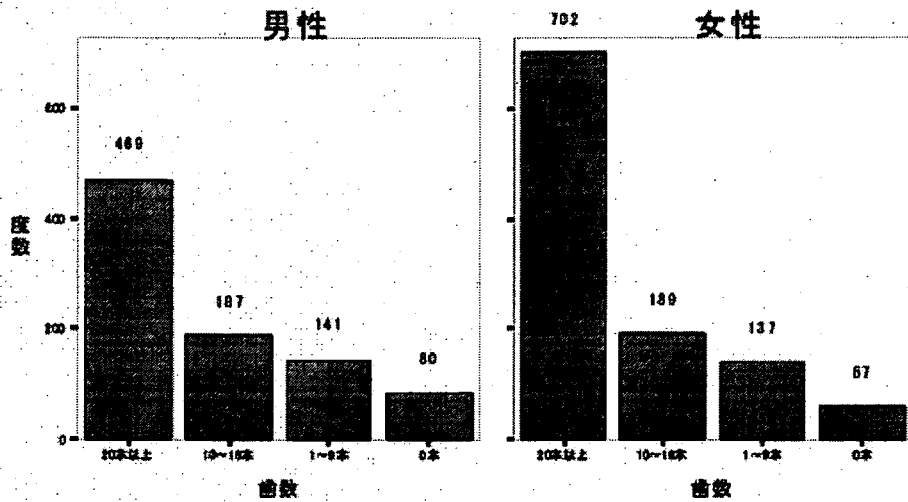
全受診者1964名中、男性は879名（平均年齢68.8歳）、女性は1085名（平均年齢66.4歳）であった。本研究の対象である50～79歳の集団が80%を占めている。



2) 歯の数

「20本以上」という回答は全体では59.7%を占めていたが、男性では53.5%、女性では64.7%と男女間で差が見られた。「0本」と回答した無歯顎者は、全体では7.0%、男性では9.1%、女性では5.3%であり、ここにも男女差がうかがわれた。年代別に見ると、50歳台と60歳台に男女差が存在するように思われる。一般的に咀嚼能力が低下し食品摂取に影響が出ると言われている歯数19本以下の受診者は約4割を占めていることになり、咀嚼能力に大きな個人差が存在することが予想される。

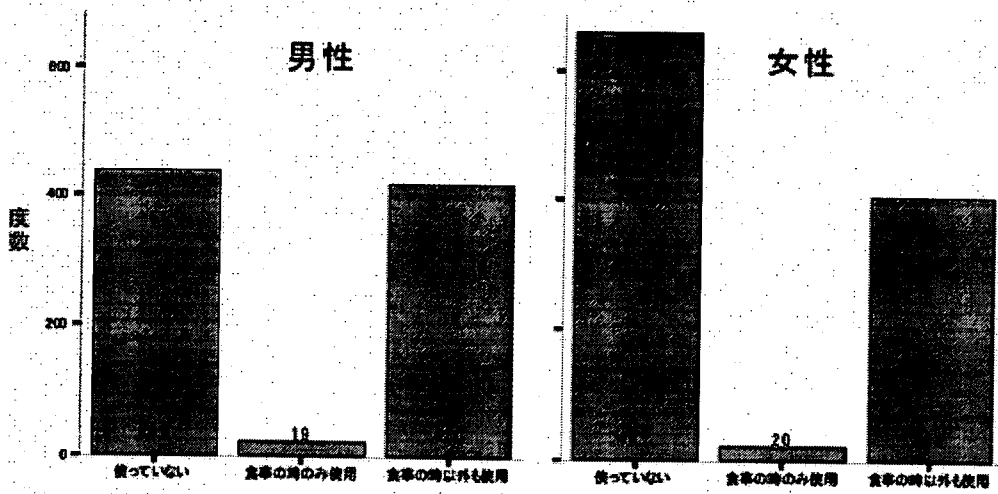
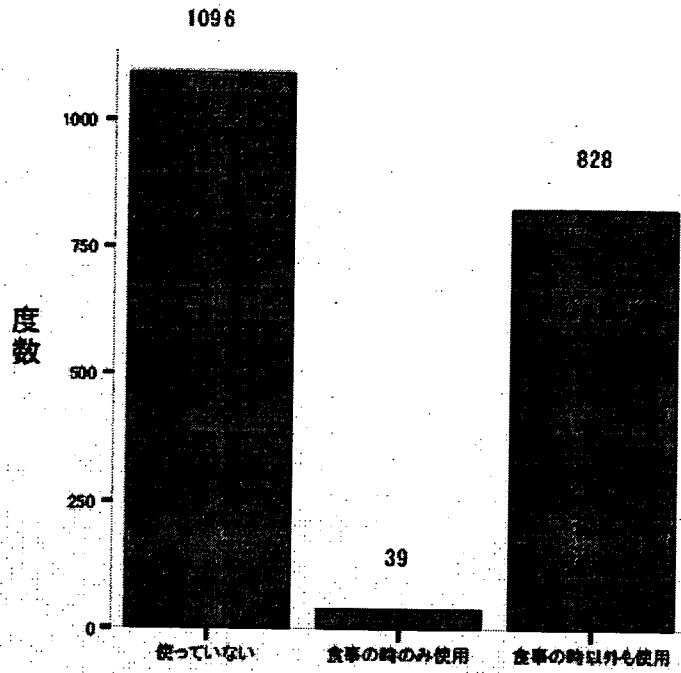




3) 義歯の使用状況

全体の44.2%が義歯（入れ歯）を使用しており、そのうち95.5%が「食事の時以外も使用」と答えている。男女の比較では、男性義歯使用者は50.2%、女性義歯使用者は39.4%と差が見られた。義歯の大きさや状態により咀嚼能力はさらに大きく影響を受けることが予想される。以上のことだけでも、本研究の対象者の母集団は咀嚼能力とその背景となる口腔健康関連因子においてきわめて広範囲な個人差を有することが予想され、それらと循環器疾患関連項目との関係について分析することは興味深いと考えられる。

入歯の使用(2006年)



D. 研究発表論文：なし

分担研究報告書

高齢者における活性化 NK 細胞と体力および口腔日和見菌感染との関係

研究分担者 泉福英信（国立感染症研究所細菌第一部・室長）

研究協力者 鴨田勇司（東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科口腔老化制御学
分野）

要約：79 歳の高齢者における血中ナチュラルキラー細胞（NK 細胞）と活性化 NK 細胞を特異抗体（抗 CD69, CD16, CD56 抗体）によるフローサイトメトリーを用いて解析し口腔微生物と体力との関係を検討した。その結果、77 歳時と同様に 79 歳時における NK 細胞中の活性化 NK 細胞の割合は、総レンサ球菌との間で正の相関性が男性および女性において有意に認められた。しかし、その結果は 77 歳時よりも強い相関性を示さなかった。一方、リンパ球中の NK 細胞の割合は、総連鎖球菌数と逆相関となった。活性化 NK 細胞の増加したグループでは、77 歳時と 79 歳時との比較において Lactobacilli および総連鎖球菌数が有意に増加していた。しかし、割合が低下したグループでは、それらの菌の有意な増加が認められなかった。男性において、最大握力の増加は活性化 NK 細胞の増加と有意に関係していた。一方、女性において 79 歳時の 10m 歩行時間はリンパ球中の NK 細胞の割合や NK 細胞中の活性化 NK 細胞の割合と相関していた。これらの結果から、リンパ球中の NK 細胞の割合や NK 細胞中の活性化 NK 細胞の割合は、高齢者の口腔細菌叢の変化と体力に密接に関係していることが明らかとなった。

目的：

高齢者における体力の低下と免疫力と口腔細菌との関係に着目し検討を行った。高齢者は特に全身的に障害、疾患を有しているケースも多く、免疫力の低下、唾液分泌量の低下など口腔疾患が発症しやすい状況となっている。また要介護高齢者では、嚥下障害を伴うケースがあり、その結果病原微生物の肺へ暴露される機会が増加し肺炎を起こす可能性も増えてくる。平成 17 年度において、高齢者 100

名のナチュラルキラー細胞（NK 細胞）を測定し体力、総レンサ球菌や口腔内日和見感染菌との比較検討を行った。その結果、NK 細胞中の活性化細胞の割合は総レンサ球菌数との間で正の、日和見感染菌の検出菌数との間で負の、それぞれ有意な相関性が認められた。またリンパ球中の活性化 NK 細胞の割合は、運動機能検査の脚伸展力、握力との間で正の有意な相関性が認められた。活性化 NK 細胞が、高齢者の体力維持や健康な口腔微生物叢の

指標になる可能性が示唆された。

本研究では、同じ高齢者を対象者として、2年後のコホート調査を行うことにした。平成17年度と同様にNK細胞を測定し、体力、総レンサ球菌や口腔内日和見感染菌との比較検討を行った。

研究期間：平成19年4月1日から平成20年3月31日まで

対象：

2007年度新潟市コホート調査参加の78歳自立高齢者183名

方法：

1) 活性化NK細胞の測定

・5mlの末梢血液サンプルからリンフォセパールを用いてリンパ球を分離する。そのリンパ球 1×10^5 をcychrome標識抗CD56抗体、PE標識抗CD69抗体、FITC標識CD16抗体で反応させHBSSにて洗浄後、フローサイトメトリーにて標識された細胞をCell Questを用いて解析する。NK(CD56⁺CD16⁺)細胞にゲートをかけ、総NK細胞中の活性化細胞(CD56⁺CD16⁺CD69⁺)の割合を判定する。

2) 運動能力の測定

・運動機能検査として、筋力(脚伸展力、握力)、持久力(10m歩行)、開眼片足立ち(平衡性)、ステッピング(俊敏性)の測定を行った。

3) 口腔細菌の測定

・滅菌綿棒を用いて舌表面から菌を採取し日和見感染菌の分析を行った。試料は、株式会社ビーエムエルに送り測定を行った。

結果：

- 1) 2005年と比較して2007年の高齢者のNK細胞/lymphocytesおよび活性化NK細胞/NK細胞はともに有意に上昇していた。しかし、活性化NK細胞/lymphocytesは有意な変動が認められなかった(Table 1)。
- 2) 2007年度におけるNK細胞と口腔細菌を男女合わせて検討すると、NK細胞/lymphocytesと総連鎖球菌(CFU, Log)は有意に逆相関することが認められた(Table 2)。活性化NK細胞/lymphocytesは、総連鎖球菌(Log)と正の相関をするのが認められた。Mutans streptococciと総連鎖球菌の比率(MS ratio)は活性化NK細胞/lymphocytesと逆相関を示した。
- 3) NK細胞と口腔細菌との関係を男性について検討すると、活性化NK細胞/NK細胞は、総連鎖球菌(Log)と有意に正の相関が認められた(Table 3)。MS ratioは、活性化NK細胞/NK細胞と逆相関を示した。
- 4) NK細胞と口腔細菌との関係を女性について検討すると、NK細胞/lymphocytesおよび活性化NK細胞/NK細胞は総連鎖球菌(Log)と逆および正の相関を示すことが明らかとなった(Table 4)。
- 5) 2005年の活性化NK細胞/NK細胞の平均値を計算し、2007年でその平均値より増加傾向を示す高齢者グループを分け、その被験者の2005年と2007年との口腔細菌の値を比較検討した(Table 5)。その結果、増加しているグループの2007年のLactbacilliiおよび総連鎖球菌(CFU, Log)は2005年よりも有意に高いことが明らかに

なった。MS ratio は、2005 年よりも 2007 年において有意な減少が認められた。活性化 NK 細胞/NK 細胞の上昇と Lactbacillii および総連鎖球菌の菌量の増加と Mutans streptococci の減少になんらかの関係があることが示唆された。

- 6) 2005 年の活性化 NK 細胞/NK 細胞の平均値を計算し、2007 年でその平均値よりも 50%以上の高い値を有する高齢者グループを分け、その被験者の 2005 年と 2007 年との口腔細菌の値を比較検討した (Table 6)。その結果、2007 年の Lactbacillii および総連鎖球菌 (CFU, Log) は 2005 年よりも有意に高いことが明らかになった。MS ratio は、2005 よりも 2007 において有意な減少が認められた。活性化 NK 細胞/NK 細胞の上昇と Lactbacillii および総連鎖球菌の菌量の増加と Mutans streptococci の減少になんらかの関係があることが示唆された。
- 7) 2005 年の活性化 NK 細胞/NK 細胞の平均値を計算し、2007 年でその平均値よりも低下する高齢者グループを分け、その被験者の 2005 年と 2007 年との口腔細菌の値を比較検討した (Table 7)。その結果、2007 年の総連鎖球菌 (CFU, Log) は 2005 年よりも有意に高いことが明らかになった。しかし、その差の有意性 $\{p = 0.0309$ (CFU) と 0.0491 (Log) $\}$ は活性化 NK が高いグループ $\{p = 0.0005$ (CFU) と 0.000014 (Log) $\}$ より低かった。
- 8) 男女において NK 細胞と体力との関係では、最大握力と最大脚伸展パワーが lymphocytes 中の NK 細胞および

活性化 NK 細胞と正の相関を示していた。最大脚伸展力も lymphocytes 中の活性化 NK 細胞と正の相関を示していた (Table 8)。最大脚伸展パワーと最大脚伸展力は、体重で補正するとその相関性がなくなってしまう。

- 9) 男性において、最大握力は lymphocytes 中の活性化 NK 細胞とステッピングは lymphocytes 中の NK 細胞および活性化 NK 細胞と正の相関を示していた (Table 9)。
- 10) 女性において、ステッピングと体重あたり最大脚伸展パワーは lymphocytes 中の NK 細胞と負の相関を示していた。10m 歩行時間は、lymphocytes 中の NK 細胞と正の相関、NK 細胞中の活性化 NK 細胞と負の相関を示していた (Table 10)。
- 11) 77 歳時と 79 歳時とを比較して、男女混合および男性における活性化 NK 細胞が増加したグループにおいて、最大握力の有意な増加が認められた。

考察：

2005 年 (77 歳) と同様に NK 細胞中の活性化 NK 細胞の割合は、2007 年 (79 歳) において総レンサ球菌との間で正の有意な相関性が男性および女性において認められたが、2005 年度よりも強い相関性ではなかった。77 歳と 79 歳を比較すると、全体的に NK 細胞率は減少し、活性化 NK 細胞率が増加していた。さらに、77 歳と 79 歳からのデータの中で一致した被験者 (54 名) において、活性化 NK 細胞が増加したグループ、50%以上増加したグループ、低下したグループに分け口腔微生物量との関係を検討すると、活性化 NK 細胞が

増加したグループは著しく総連鎖球菌も増加していた ($p < 0.0001$, Table 5, 6)。一方、活性化NK細胞が低下したグループにおいても有意性は低い総連鎖球菌が上昇していた ($p < 0.05$, Table 7)。このことが、77歳に比べ79歳において活性化NK細胞と総連鎖球菌との相関性が低下した原因ではないかと考えられる。活性化NK細胞と総連鎖球菌とは、強い関連性がある一方、活性化NK細胞と相関しない他の因子も総連鎖球菌と関連している可能性が考えられた。77歳と79歳の断片調査において相関性が認められないものの、コホート調査における活性化NK細胞の増加とLactobacilliとの増加が強く関連していた。活性化NK細胞が低下したグループにおいても、有意差がないもののLactobacilliが著しく増加していた (Table 7)。これは、77歳から79歳へと年齢が上昇するに従って、NK細胞に関係なく口腔常在菌数が増加していることに影響しているのかもしれないが、その理由を明らかにするために被験者数を増やし今後の検討が必要である。

体力との関係では、男女合わせてと男性において、最大握力がlymphocytes中の活性化NK細胞と相関性を示した (Table 8)。77歳時で認められた脚伸展力との相関性が体重で補正することによりなくなってしまった。このことは、活性化NK細胞との関係に77歳時に比べ79歳時では脚伸展力に体重の影響が強く出ていることが考えられる。女性においては男性と異なり、体重あたりの最大脚伸展パワーがlymphocytes中のNK細胞と負の相関、10m歩行時間がlymphocytes中のNK細胞

と正の相関およびNK細胞中の活性化NK細胞と負の相関を示した。最大握力は、男性において活性化NK細胞との相関性が認められたが女性では認められなかった。これらのことは、男性と女性では、NK細胞と体力の関り方が大きく異なっていることが考えられる。77歳時と79歳時とを比較して、活性化NK細胞が増加したグループにおいて、最大握力の有意な増加が認められた。男性において、握力の増加とNK細胞の活性化は有意に関係あることが示唆された。

リンパ球中のNK細胞の割合とNK細胞中の活性化NK細胞の割合は、高齢者の口腔細菌叢の変化と関係していることが明らかとなった。また、握力が活性化NK細胞の増加と有意に関係していることが明らかとなった。これらのことは、NK細胞が口腔細菌叢形成や体力と密接に関係していることを示している。

論文

1. Ino T, Akio Tada, Akira Tominaga, Yasuo Komori, Hiroshige Chiba, and **Hidenobu Senpuku**. Role of salivary tumour necrosis factor alpha in HIV-positive patients with oral manifestations. International Journal of STD & AIDS. 2007, 18: 565-569.

学会発表

1. **泉福英信**、木村晴夫、西牟田守、島田美恵子、中川直樹、吉武裕、体力と口腔微生物叢との関係、第62回日本体力医学会、秋田、2007年9月14日～9月16日。
2. 金子 昇、葭原明弘、**泉福英信**、花田信弘、宮崎秀夫、高齢者における唾液抗

PAc(361-386) IgA 抗体と根面齲蝕との関連、
第 56 回口腔衛生学会、東京、2007 年 10
月 3 日～10 月 5 日。

3. Naito H, Masuda H, Tachino A, Takagi K,
Matsumoto Y, Ishihara Y, Kageyama K, Sasaki
T, Sasaki M, Tsuge S, Okayama H, Nomura Y,
Hanada N and **Senpuku H**, A simple and quick
detection system for PAc-specific salivary IgA.
85th general session and exhibition of the
International Association for Dental Research,
New Orleans, USA. March 21-24. 2007.

Table 1 2005年と2007年のNK細胞データの比較

		N	平均値	標準偏差	1値の標準誤差	P値
CD56 ⁺ CD16 ⁺	2005	100	23.56	13.88	1.39	*
	2007	183	19.43	12.04	0.89	0.013
CD69 ⁺ /CD56 ⁺ CD16 ⁺	2005	100	31.23	14.34	1.43	**
	2007	183	41.12	15.27	1.13	0.0000002
CD69 ⁺ CD56 ⁺ CD16 ⁺ /lymphocytes	2005	100	6.88	5.06	0.51	
	2007	183	7.40	4.73	0.35	0.399

Table 2 NK細胞・口腔細菌の相関係数(男女)

検査項目	男女				
		CD56 ⁺ CD16 ⁺	CD69 ⁺ /CD56 ⁺ CD16 ⁺	CD69 ⁺ CD56 ⁺ CD16 ⁺ /lympho	
LB菌	CFU	Pearson ρ	-0.122	0.025	-0.042
		有意確率	0.162	0.776	0.629
		N	133	133	133
	log	Pearson ρ	0.003	0.014	0.041
		有意確率	0.966	0.857	0.587
		N	175	175	175
総レンサ球菌	CFU	Pearson ρ	-0.214	0.137	-0.101
		有意確率	0.012 *	0.111	0.239
		N	137	137	137
	log	Pearson ρ	-0.253	0.299	-0.018
		有意確率	0.001 **	0.0001 **	0.810
		N	175	175	175
Mutans	CFU	Pearson ρ	-0.059	-0.120	-0.067
		有意確率	0.488	0.159	0.437
		N	139	139	139
	log	Pearson ρ	0.056	-0.057	0.037
		有意確率	0.464	0.455	0.623
		N	175	175	175
%	Pearson ρ	0.048	-0.179	-0.039	
	有意確率	0.529	0.018 *	0.609	
	N	175	175	175	

Table 3 NK細胞・口腔細菌の相関係数(男性)

		男性			
検査項目		CD56 ⁺ CD16 ⁺	CD69 ⁺ /CD56 ⁺ CD16 ⁺	CD69 ⁺ CD56 ⁺ CD16 ⁺ /lympho	
LB菌	CFU	Pearson ρ	-0.178	0.169	-0.048
		有意確率	0.199	0.222	0.728
		N	54	54	54
	log	Pearson ρ	0.108	0.021	0.136
		有意確率	0.345	0.856	0.233
		N	79	79	79
総レンサ球菌	CFU	Pearson ρ	-0.249	0.185	-0.119
		有意確率	0.057	0.160	0.368
		N	59	59	59
	log	Pearson ρ	-0.218	0.324	0.019
		有意確率	0.054	0.004 **	0.870
		N	79	79	79
Mutans	CFU	Pearson ρ	-0.071	0.062	0.008
		有意確率	0.594	0.645	0.950
		N	58	58	58
	log	Pearson ρ	0.121	-0.123	0.048
		有意確率	0.287	0.279	0.674
		N	79	79	79
%	Pearson ρ	0.102	-0.223	-0.049	
	有意確率	0.373	0.048 *	0.670	
	N	79	79	79	

Table 4 NK細胞・口腔細菌の相関係数(女性)

		女性			
検査項目		CD56 ⁺ CD16 ⁺	CD69 ⁺ /CD56 ⁺ CD16 ⁺	CD69 ⁺ CD56 ⁺ CD16 ⁺ /lympho	
LB菌	CFU	Pearson ρ	-0.090	-0.077	-0.039
		有意確率	0.435	0.501	0.736
		N	78	78	78
	log	Pearson ρ	-0.07	0.00	-0.03
		有意確率	0.52	0.99	0.78
		N	95	95	95
総レンサ球菌	CFU	Pearson ρ	-0.134	0.055	-0.034
		有意確率	0.245	0.637	0.772
		N	77	77	77
	log	Pearson ρ	-0.223	0.229	0.011
		有意確率	0.030 *	0.026 *	0.913
		N	95	95	95
Mutans	CFU	Pearson ρ	-0.038	-0.191	-0.068
		有意確率	0.741	0.090	0.551
		N	80	80	80
	log	Pearson ρ	0.044	-0.022	0.057
		有意確率	0.670	0.834	0.585
		N	95	95	95
%	Pearson ρ	0.043	-0.184	-0.029	
	有意確率	0.678	0.074	0.777	
	N	95	95	95	

Table 5 2005年と2007年の細菌データの比較(NK活性増加グループ)

			平均値	N	標準偏差	平均値の標準	P値
LB菌	CFU	2005	18199.54	41	62333.53	9734.86	**
		2007	68985.44	41	122177.87	19080.98	0.0046
	log	2005	3.13	41	1.21	0.19	**
		2007	3.83	41	1.36	0.21	0.0005
総レンサ球菌	CFU	2005	4979634.15	41	5493080.58	857875.06	**
		2007	8684634.15	41	5495571.44	858264.07	0.0005
	log	2005	6.46	41	0.47	0.07	**
		2007	6.83	41	0.33	0.05	0.0000014
Mutans	CFU	2005	34003.98	41	74439.36	11625.47	0.1370
		2007	55172.34	41	144744.07	22605.23	
	log	2005	3.62	41	1.41	0.22	0.1763
		2007	3.30	41	1.77	0.28	
	%	2005	1.39	41	2.81	0.44	*
		2007	0.70	41	1.34	0.21	0.0195

Table 6 2005年と2007年の細菌データの比較 [NK活性増加グループ(05年→07年50%以上増加)]

			平均値	N	標準偏差	平均値の標準	P値
LB菌	CFU	2005	26072.76	25	79125.55	15825.11	*
		2007	98714.40	25	147492.49	29498.50	0.0116
	log	2005	3.20	25	1.26	0.25	**
		2007	4.12	25	1.31	0.26	0.0021
総レンサ球菌	CFU	2005	3286800.00	25	4246270.39	849254.08	**
		2007	8556000.00	25	4909203.09	981840.62	0.000014
	log	2005	6.29	25	0.44	0.09	**
		2007	6.84	25	0.32	0.06	0.00000004
Mutans	CFU	2005	41468.40	25	92831.06	18566.21	0.0734381
		2007	82653.72	25	180623.09	36124.62	
	log	2005	3.56	25	1.51	0.30	0.6372562
		2007	3.44	25	1.95	0.39	
	%	2005	2.03	25	3.45	0.69	*
		2007	1.00	25	1.62	0.32	0.0337755

Table 7 2005年と2007年の細菌データの比較 (NK活性減少グループ)

			平均値	N	標準偏差	平均値の標準	P値
LB菌	CFU	2005	1782.00	13	2362.03	655.11	0.0572
		2007	74450.77	13	124539.99	34541.18	
	log	2005	2.70	13	1.03	0.28	0.1012
		2007	3.40	13	1.86	0.52	
総レンサ球菌	CFU	2005	4412307.69	13	3135908.04	869744.40	*
		2007	11173846.15	13	9097658.62	2523236.51	0.0309
	log	2005	6.55	13	0.31	0.09	*
		2007	6.88	13	0.45	0.12	0.0491
Mutans	CFU	2005	46013.31	13	109162.39	30276.20	0.2125
		2007	7050.00	13	9212.49	2555.09	
	log	2005	3.05	13	1.94	0.54	0.0824
		2007	2.36	13	1.99	0.55	
	%	2005	2.86	13	8.11	2.25	0.2415
		2007	0.10	13	0.20	0.06	

Table 8 2007年 NK細胞・体力検査の相関係数(男女)

検査項目	男女						
	CD56 ⁺ CD16 ⁺		CD69 ⁺ /CD56 ⁺ CD16 ⁺		CD69 ⁺ CD56 ⁺ CD16 ⁺ /lymphocytes		n
最大握力	0.211	0.005 **	-0.077	0.309	0.194	0.010 *	175
最大開眼	0.038	0.640	-0.069	0.401	0.040	0.629	151
ステッピン	0.032	0.702	0.113	0.173	0.141	0.088	147
最大脚伸	0.095	0.288	0.110	0.217	0.202	0.022 *	128
体重あたり	-0.007	0.930	0.015	0.846	0.039	0.608	128
最大脚伸	0.249	0.006 **	0.021	0.821	0.253	0.006 **	119
体重あたり	0.006	0.937	-0.016	0.830	0.024	0.749	119
10m歩行	0.136	0.100	-0.066	0.430	-0.016	0.843	147

Table 9 2007年 NK細胞・体力検査の相関係数(男)

検査項目	男性						
	CD56 ⁺ CD16 ⁺		CD69 ⁺ /CD56 ⁺ CD16 ⁺		CD69 ⁺ CD56 ⁺ CD16 ⁺ /lymphocytes		n
最大握力	0.163	0.151	0.078	0.496	0.225	0.046 *	79
最大開眼	0.069	0.561	0.036	0.763	0.095	0.421	74
ステッピン	0.242	0.043 *	0.151	0.214	0.303	0.011 *	70
最大脚伸	-0.055	0.658	0.215	0.081	0.121	0.329	67
体重あたり	-0.086	0.451	0.162	0.155	0.065	0.569	67
最大脚伸	0.059	0.639	0.070	0.578	0.121	0.332	66
体重あたり	-0.075	0.514	0.098	0.391	0.010	0.930	66
10m歩行	-0.079	0.512	0.160	0.183	0.048	0.694	71

Table 10 2007年 NK細胞・体力検査の相関係数(女)

検査項目	女性						n
	CD56 ⁺ CD16 ⁺		CD69 ⁺ /CD56 ⁺ CD16 ⁺		CD69 ⁺ CD56 ⁺ CD16 ⁺ /lymphocytes		
最大握力	-0.107	0.298	0.081	0.431	0.002	0.983	96
最大開眼	-0.104	0.369	-0.117	0.312	-0.109	0.346	77
ステップ	-0.329	0.003 **	0.203	0.077	-0.126	0.275	77
最大脚伸	-0.133	0.308	0.244	0.059	0.066	0.611	61
体重あたり	-0.151	0.144	0.005	0.958	-0.119	0.252	61
最大脚伸	-0.021	0.880	0.251	0.070	0.152	0.277	53
体重あたり	-0.237	0.021 *	0.048	0.644	-0.166	0.108	53
10m歩行	0.422	0.000145 **	-0.288	0.012 *	0.039	0.739	76

厚生労働科学研究補助金（医療・安全技術評価総合研究事業）

「口腔保健と全身の QOL の関係に関する総合研究」

分担研究報告書

歯科医師における歯と全身の健康、栄養との関連に関する研究

分担研究者	若井 建志	名古屋大学大学院医学系研究科	准教授
研究協力者	川村 孝	京都大学保健管理センター	教授
	梅村 長生	愛知三の丸病院歯科口腔外科	部長
	小島 正彰	愛知県歯科医師会調査室	
	内藤真理子	名古屋大学大学院医学系研究科	講師
	内藤 徹	福岡歯科大学	講師
	花田 信弘	国立保健医療科学院口腔保健部	部長

研究要旨： 口腔の状態が全身や口腔関連の QOL に及ぼす影響を検討するため、歯科医師を対象としたコホート研究のベースライン調査データを用い、横断的研究を実施している。今回は現在歯数と食品群摂取量との関連、口腔状態と口腔関連 QOL との関連について、19,539 名、10,162 名を対象にそれぞれ検討した。現在歯数と食品群摂取量との関連の検討では、ほとんどの食品群について現在歯数が多いほど摂取量の調整幾何平均値は高く、とくに乳・乳製品類、緑黄色野菜、めん類、および豆類で現在歯数 25 本以上群と現在歯なし群の摂取量の差が大きかった。しかし米飯類と菓子類の摂取量は、現在歯数が多い群でむしろ低かった。口腔状態と口腔関連 QOL との関連の検討では、男性、高齢、CPI 高値が性、年齢、喪失歯数と独立に GOHAI スコア低値と有意な関連を示した。両顎または上顎のみの全部床義歯の使用は、喪失歯数を調整すると、性・年齢調整オッズ比では示された GOHAI スコア低値との正の関連が消失したのに対し、部分床義歯および下顎のみの全部床義歯の使用は、喪失歯数調整後も GOHAI スコア低値と正の関連を示した。以上の結果から、歯牙喪失予防が全身や口腔関連 QOL の向上に重要であることが示唆された。

A. 研究目的

口腔の状態が全身や口腔関連の QOL に及ぼす影響を検討するため、歯科医師を対象としたコホート研究のベースライン調査データを用い、横断的研究を実施している。今回は現在歯数と食品群摂取量との関連、口腔状態と口腔関連 QOL との関連について検討したので報告する。

B. 研究方法

研究対象者は日本歯科医師会の会員である。コホート研究のベースライン調査は、2001 年 2 月から 2006 年 7 月の間に 46 都道府県歯科医師会で自記式調査票により行い（対象者数 58,792 名）、性・年齢、既往歴・家族歴、口腔状態（喪失歯数、歯周の状態など）、喫煙・飲酒習慣、食習慣（食品群お

よび栄養素摂取量が推定可能な食物摂取頻度調査票を使用)、運動習慣、睡眠習慣、心理要因、口腔関連 QOL (General Oral Health Assessment Index [GOHAI] による) などの情報を収集した。

GOHAI 質問票では、口腔関連 QOL が低下する 12 の出来事の頻度 (過去 3 ヶ月間) を 5 段階 (「いつもそうだった」、「よくあった」、「時々あった」、「めったになかった」、「全くなかった」) で質問し、各出来事への回答に頻度の高い順に 1, 2, 3, 4, 5 点をそれぞれ与え、12 の出来事について点数を合計してスコアを算出する。したがって GOHAI スコアの最低点は 12 点、最高点は 60 点であり、点数が高いほど口腔関連 QOL は高くなる。なお GOHAI の調査は、20 の県歯科医師会に限って実施された。

現在歯数と食品群摂取量との関連の検討では、現在歯数群別 (0、1-9、10-19、20-24、25-28 本、智歯は除く) に、食物摂取頻度調査票による推定食品群摂取量の幾何平均値 (共分散分析により、性、年齢、喫煙習慣、糖尿病既往歴、BMI、総エネルギー摂取量を調整) を算出した。この分析では、推定エネルギー摂取量が極端な値 (1 日あたり 1,000 kcal 未満または 4,000 kcal 超) を示した者は除外した。

他方、口腔状態と口腔関連 QOL との関連の検討では、性、年齢、喪失歯数、CPI (6 ヶ所の疫学診査部位中の最高スコア)、部分または全部床義歯使用と GOHAI スコアとの関連を分析し、GOHAI スコアが分析対象者の下位 1/4 (52 点未満) の低値となるオッズ比を算出した。オッズ比は性、年齢を調整したもの、および性、年齢、喪失歯数を調整したものを求めた。

倫理面への配慮

本研究の実施にあたっては研究対象者から、追跡調査も含め研究参加へのインフォームド・コンセントを書面により得た。本研究の研究計画は、名古屋大学医学部倫理委員会、および愛知県がんセンター倫理審査委員会 (過去に若井が所属) によって承認されている。

C. 研究結果

調査票に回答し、かつ研究への同意書を都道府県歯科医師会に提出した歯科医師会会員は 21,272 名であった (有効回答率 36.2%、性年齢不詳を除く)。このうち、現在歯数と食品群摂取量との関連の検討に必要な情報が得られた参加者は 19,539 名、口腔状態と GOHAI スコアとの関連の検討に必要な情報が得られた参加者は 10,162 名であった。それぞれの性年齢分布を表 1、2 に示す。

表1 食品群別摂取量についての分析
対象者:性年齢分布

年齢	男		女	
	n	%	n	%
25-29	40	0.2	16	1.1
30-34	607	3.4	42	2.8
35-39	1,672	9.3	151	10.0
40-44	2,822	15.6	231	15.3
45-49	3,446	19.1	298	19.8
50-54	3,080	17.1	276	18.3
55-59	2,189	12.1	142	9.4
60-64	1,301	7.2	71	4.7
65-69	1,016	5.6	58	3.9
70-74	758	4.2	48	3.2
75-79	625	3.5	107	7.1
80-84	312	1.7	50	3.3
85-89	127	0.7	10	0.7
90-94	35	0.2	2	0.1
95-99	4	0.0	3	0.2
合計	18,034	100.0	1,505	100.0

表2 GOHAIスコアについての分析
対象者:性年齢分布

年齢	男		女	
	n	%	n	%
25-29	19	0.2	8	0.9
30-34	296	3.2	23	2.5
35-39	826	8.9	88	9.7
40-44	1,421	15.4	144	15.8
45-49	1,737	18.8	189	20.8
50-54	1,525	16.5	175	19.2
55-59	1,150	12.4	68	7.5
60-64	706	7.6	39	4.3
65-69	559	6.0	43	4.7
70-74	413	4.5	29	3.2
75-79	359	3.9	66	7.3
80-84	162	1.8	27	3.0
85-89	61	0.7	6	0.7
90-94	17	0.2	2	0.2
95-99	1	0.0	3	0.3
合計	9,252	100.0	910	100.0

現在歯数と食品群摂取量との関連

ほとんどの食品群について、現在歯数が多いほど摂取量の調整幾何平均値は高く(表3)、現在歯数25本以上と現在歯なしの間の摂取量の差〔現在歯数25-28本の幾何平均値—現在歯数0本の幾何平均値〕／〔現在歯数25-28本の幾何平均値〕×100〔%〕の中央値は7.3%であった。とくに乳・乳製品類、緑黄色野菜、めん類、および豆類では、現在歯数25本以上群で現在歯なし群よりも摂取量が10%以上高かった。しかし米飯類と菓子類の摂取量は現在歯数が多い群でむしろ低く、現在歯数25本以上群では現在歯なし群よりもそれぞれ8.3%、29.1%低かった。推定エネルギー摂取量は現在歯数が少ないほど高く、現在歯数0、1-9、10-19、20-24、25-28本の各群の1日あたり平均摂取量±SDはそれぞれ2,045±642、2,009±583、2,033±619、1,992±569、1,984±562

kcalであった。

口腔状態と口腔関連QOLとの関連

GOHAIスコアは男女ともに、点数が高いほど人数が多い分布を示し(図1)、中央値は男性57.0(25-75パーセンタイル51.4-60.0)、女性57.0(同52.0-60.0)であった。分析対象者のGOHAIスコア中央値の国民標準値との比較では(表4)、多くの性年齢層で分析対象者の値が国民標準値を上回っていたが、男性の50-70歳代では両者に明らかな差は認めなかった(中央値の差が0.5以内)。

GOHAIスコア低値のオッズ比は女性で有意に低く、また高齢ほど高かった(表5)。性および年齢を調整した分析で、10-14本までは喪失歯数が多いほどオッズ比が高くなる傾向を認めたが、15本以上ではそうした傾向は明らかではなかった。またCPI3以上の歯周病、部分または全部床義歯の使用は、GOHAIスコア低値と性、年齢とは独立に有意な関連を示した。

さらに喪失歯数を調整した場合も、男性、高齢、CPI高値は独立にGOHAIスコア低値と有意な関連を示した。ただし50-70歳代のオッズ比は年齢にかかわらずほぼ一定(1.43-1.48)であった。一方、部分または全部床義歯の使用については、両顎または上顎のみの全部床義歯の使用が喪失歯数を調整すると、GOHAIスコア低値と正の関連を示さなくなった(オッズ比が1よりも小さい)のに対し、部分床義歯の使用は喪失歯数調整後も有意な正の関連を示し(オッズ比1.41、95%信頼区間1.24-1.59)、下顎のみの全部床義歯も同様の傾向(同2.20、0.99-4.88〔 $P = 0.053$ 〕)であった。

表3 食品群摂取量の現在歯数別調整幾何平均値(= 19,53)^a

食品群	現在歯数					Trend P	差(%) ^b
	0 (n = 511)	1-9 (n = 588)	10-19 (n = 914)	20-24 (n = 2,790)	25-28 (n = 14,736)		
	幾何平均値 (95% CI)	幾何平均値 (95% CI)	幾何平均値 (95% CI)	幾何平均値 (95% CI)	幾何平均値 (95% CI)		
米飯類	386.1(370.8-402.1)	381.5(366.9-396.7)	375.4(362.8-388.5)	358.0(348.2-368.1)	356.6(347.6-365.8)	<0.001	-8.3
パン類	6.1 (5.1-7.4)	6.7 (5.6-8.0)	6.1 (5.2-7.2)	6.7 (5.8-7.6)	6.5 (5.8-7.3)	0.76	6.1
めん類	48.6 (43.0-55.0)	48.0 (42.6-54.0)	46.2 (41.6-51.3)	56.6 (52.0-61.6)	55.2 (51.1-59.7)	0.002	12.0
いも・でん粉類	16.8 (15.6-18.2)	17.4 (16.1-18.7)	15.7 (14.7-16.7)	16.3 (15.4-17.1)	16.9 (16.1-17.7)	0.23	0.4
菓子類	10.5 (9.0-12.1)	9.6 (8.4-11.1)	8.3 (7.3-9.4)	8.1 (7.3-8.9)	8.1 (7.4-8.9)	0.001	-29.1
豆類	57.7 (53.5-62.2)	62.2 (57.9-66.9)	60.3 (56.6-64.3)	61.2 (58.1-64.4)	64.3 (61.4-67.4)	<0.001	10.3
魚介類	56.0 (52.5-59.7)	60.7 (57.0-64.5)	56.3 (53.3-59.4)	58.9 (56.4-61.5)	60.2 (57.9-62.7)	0.012	7.1
肉類	43.3 (40.7-46.1)	44.7 (42.2-47.5)	43.1 (41.0-45.4)	46.2 (44.3-48.2)	46.8 (45.0-48.6)	<0.001	7.4
卵類	20.6 (18.7-22.8)	22.4 (20.4-24.7)	20.3 (18.6-22.0)	22.5 (21.0-24.1)	22.8 (21.4-24.3)	0.017	9.5
乳・乳製品類	70.4 (60.1-82.5)	98.0 (84.1-114.1)	94.6 (82.7-108.1)	96.8 (86.8-107.9)	100.4 (90.9-111.0)	<0.001	29.9
野菜類	208.9(196.7-221.9)	220.9(208.5-234.1)	209.7(199.3-220.7)	220.8(211.8-230.1)	228.4(219.9-237.3)	<0.001	8.6
緑黄色野菜	83.1 (75.6-91.2)	91.8 (83.9-100.5)	83.4 (77.0-90.2)	91.3 (85.7-97.4)	96.9 (91.4-102.8)	<0.001	14.3
他の野菜	107.1(101.8-112.7)	112.0(106.6-117.6)	108.3(103.7-113.0)	111.6(107.8-115.6)	114.6(111.0-118.4)	<0.001	6.6
果実類	96.3 (84.2-110.3)	93.1 (81.8-106.0)	91.9 (82.0-103.0)	97.5 (88.8-106.9)	101.1 (92.8-110.0)	0.065	4.7

^a性、年齢、喫煙、糖尿病既往歴、BMI、総エネルギー摂取量を調整。

^b(現在歯数25-28本の幾何平均値-現在歯数0本の幾何平均値) / (現在歯数25-28本の幾何平均値) × 100。