

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じて生活習慣病の発症に影響すると指摘されており<sup>4,5)</sup>、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可能性がある。

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. 研究方法 (方法および対象)

### 1) 研究歯科検診

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研究歯科検診を実施した。本研究計画は、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た。平成 20 年 6 月より平成 20 年 12 月までの 6 ヶ月間に 50 歳から 79 歳までの 311 名の同意を得て、歯科検診を行った。

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 Eicher's Index、歯周病の指標である CPITN を評価した。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

量測定を行った。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こととした。

### 2) 歯数とメタボリックシンドローム構成因子との関係

対象者は、平成 17、18 年度に、国立循環器病センター予防検診部の健康診査を受診した大阪府吹田市一般住民 3503 名(男性 1588 名、女性 1915 名、平均年齢 68.6±9.7 歳)とした。調査内容は、質問票を用いて年齢、性別、歯数、既往歴、喫煙の有無、飲酒の有無、を調べた。血液検査では、HDL コレステロール、LDL コレステロール、中性脂肪、総コレステロール、血糖値を測定し、収縮期血圧、拡張期血圧の測定を行った。また MetS の診断基準は、ATP III(Adult Treatment Panel III<sup>6)</sup>、表 1)を用い、腹囲、血清脂質異常(中性脂肪、HDL コレステロール)、血圧高値、高血糖の 5 項目中 3 項目以上を満たす対象者を MetS と診断した。

分析 1 では、歯数と MetS の関連因子との関係性を調べた。方法は、歯数を 20 本以上、20 本未満に分類し、MetS の各関連因子と歯数との関連性をそれぞれについて Student's t-test を用いて検討を行った。

分析 2 では、歯数と MetS の構成因子及び MetS との関係性を調べた。歯数を 20 本以上の群と 20 本未満の群の 2 群に分類、ATP III(Adult Treatment Panel III)の MetS 診断基準により、血圧、血糖値、HDL、中性脂肪、腹囲、MetS の値を正常群・異常群の 2 群に分類し、それぞれについて歯数と各検査結

果との関連性について $\chi^2$ 検定を用いて検討した。

分析3では、歯数がMetSの構成因子及びMetSに与える影響を調べた。方法は、歯数(20本以上・20本未満)を説明変数とし、血圧、HDLC、血糖値、中性脂肪、腹囲、MetSの正常・異常を目的変数として年齢、性別、既往歴、飲酒、喫煙状態を調整したロジスティック回帰分析(強制投入法)を行った。各分析とも統計学的有意水準は5%とし、分析にはSPSS16、0Jを用いた。

### C. 研究結果

#### 1) 平成20年度研究歯科検診受診者の傾向(歯周病関連項目を除く)

現在のところ、歯周病関連項目はCPITNを除いて分析が終了していないため、今回の報告では他の歯科項目のみの報告にとどめる。

##### (1) 性比・年齢分布(図1)

全受診者数311名中、男性は134名(平均年齢70.0歳)、女性は177名(平均年齢67.8歳)であった。70歳台が全体の55%を占めた。

##### (2) DMF指数(図2)

年齢群が上がるにつれて指数が大きくなり、特にM(Missing Teeth)指数が増加する傾向がみられた。男女差は見られなかった。

##### (3) 機能歯数(図3)

原則として残存歯数から智歯を除く0~28歯とし、その残存歯の中から、残根状態あるいは歯冠や歯周組織が極度に崩壊している歯を除いた歯数を機能歯数とした。一方、歯の欠損した部位に

設けたブリッジのポンティックやインプラントなどによって咬合支持が期待できる場合は、機能歯数に加えた。

20本以上歯を有する者が全体の74%を占めていたが、男性では66.4%、女性では80.0%と男女間で差が見られた。また、無歯顎者は全体の5.5%で、男性では6.7%、女性では4.5%であった。一般的に咀嚼能率が低下し食品摂取に影響が出ると言われている歯数19本以下の受診者群では、70歳台の占める割合が高くなった。

##### (4) 咬合支持(Eichner's Index)(図4)

しっかりとした咬合支持を有するA群が全体の51.8%を占め、次いでB群が35.0%、咬合支持のないC群が13.2%を占めた。年代別に見ると、50-60歳台ではA群の占める割合が高く、70歳台ではB群と、C群の占める割合が高くなった。

これは、機能歯数の減少状況に影響を受けていると考えられる。

##### (5) CPITN(図5)

歯周病の状態はWHOのプロープを用いて5段階評価で評価した。全体の54.7%が4mm以上の歯周ポケットを有し、31.2%が異常なしと評価された。

##### (6) 咀嚼時唾液流量(ml/分)(図6)

男性ではどの年齢層でもほとんど変化が認められないが、女性では50歳台の1.2ml/分と比較して、60歳台と70歳台では0.8ml/分と大きく減少する傾向が見られた。

##### (7) 最大咬合力(図7,8)

全体的に、男性と比較して女性の方が咬合力の平均値がわずかに(20N)小さかった。年台別では60歳台が497Nで最も大きか

った。咬合支持群別に比較するとA群の平均値は526N、B群は367N、C群は268あととなり、A群が他の2群と比べて有意に大きかった( $p < 0.01$ )。

#### (8) 検査用グミゼリーを用いた咀嚼能率測定 (図9,10)

咀嚼能率の測定は、20mm×20mm×10mmの検査用グミゼリー(味覚糖社製)を用いて、30回咀嚼後に増加した表面積を、グミゼリー表面から溶出したグルコース濃度を計測する方法によって評価した。高齢になるにつれ、グルコース濃度は下がる傾向にあり、70歳台が50歳台、60歳台と比較して有意に低かった( $p < 0.01$ )。また、咬合支持群別に比較するとすべての群間において有意に差がみられた( $p < 0.01$ )。

#### 2) 歯数とメタボリックシンドローム構成因子との関係

分析1の結果(図11~13)より、歯数20本以上と20本未満の群とでは、年齢、収縮期血圧、総コレステロール、HDLコレステロール、LDLコレステロール、血糖値において、有意差が認められた。

分析2の結果(図14~16)より、歯数20本未満の群の血圧、HDLコレステロール、血糖値、MetSが異常値もしくは異常である可能性が、歯数20本以上の群と比較して有意に高いことが示された。

分析3の結果(表2)より、血圧、腹囲を除く、血糖値、HDLコレステロール、中性脂肪、MetSの4項目に対して歯数の影響がみられた。歯数が20本未満であることの調整オッズ比は、高血糖で1.61( $p=0.001$ )、低HDLコレステロール血症で1.34( $p=0.006$ )、高中性脂肪血症で1.27( $p=0.024$ )およびMetSで1.22( $p=0.03$ )であった。

#### D. 考察

国立循環器病センター予防健診部の健診受診者のうち同意の取れた者を対象として歯科検診を行ったところ、受診者は6ヶ月間で311名(一ヶ月あたり約52名)であった。当初我々は年間1,000名の受診者を予定していたが、今年度の実績を踏まえ、受診者の負担とマンパワーを考慮した場合、年間500-700名のデータを確実に収集し、将来の前向きコホート研究に備えることが現実的であると考えられた。

今年度は、主として歯、咬合支持、CPITN、咀嚼能力関連項目の傾向について一次的な分析を行った。今回のCPITNの結果(54.7%が4mm以上の歯周ポケットを有する)は、平成17年度の歯科疾患実態調査(50~79歳で4mm以上のポケットを有するものが41.8~51.2%)と、ほぼ同様の傾向があると考えられた。また、47.2%がかかりつけ医での定期健診を受けており、吹田市歯科医師会の定期健診推進への取り組みの効果が現れていると考えられた。咬合力、咀嚼能力の検査結果と咬合支持との相関性は、これまでの研究報告とほぼ整合するものであり、これらの検査法が今回のような大規模健診でも有用であることが確認された。検診データについては、サンプル数500以上を目処に、歯周病関連検査項目の検査結果を加え、医科的検査データとの関連を分析していく予定である。

平成17,18年度受診者の健診結果を基に、歯数の減少とMetS構成因子ならびにMetSそのものとの関連を分析したところ、歯数が20本未満になると、血糖値並びに脂質代謝が影響を受けMetSである可能性が高く

なることが推察された。さらに、年齢、性別、既往歴、飲酒、喫煙状態を調整しても、歯の欠損数が多くなると、高脂血症や高血糖に罹患する傾向が高くなり、歯数と MetS 構成因子及び MetS との間に関連性が存在することが示唆された。このことは、今後本調査を進め、各検査項目の関連性を詳細に分析することによって、口腔健康関連項目と医科的検査値ならびに動脈硬化性疾患発症因子との関連を明らかにし得る可能性が示唆されたものと我々は考えている。

#### E. 結論

今年度は、6月より研究歯科検診を開始し、300以上のデータを採集するとともに、過去の検診者(約3500名分)の間診データと検診データより、本研究の対象となる集団における歯数とメタボリックシンドロームとの関係について Preliminary な分析を行った。その結果、歯数が20歯未満となった場合にメタボリックシンドロームのリスクが増加することが明らかとなり、今後研究検診において詳細な咀嚼機能と歯周病関連データを集積し、全身的な検査値との関連を分析することによって、研究の大目的である口腔健康における動脈硬化性疾患発症因子を解明し得る可能性が示唆された。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1) 論文発表

なし

##### 2) 学会発表

1) 加登 聡、小野高裕、長谷川陽子、吉牟田陽子、堀 一浩、池邊一典、前田芳信、

田中宗雄、森本佳成、野首孝祠、谷口 学：都市部一般住民における歯数とメタボリックシンドロームとの関係：吹田研究。日本咀嚼学会第19回学術大会、9月27日、東京。

2) Ono T, Yoshimuta Y, Kato S, Hasegawa Y, Hori K, Maeda Y, Kokubo Y, Furukawa Y, Okamura T. Influence of tooth loss on the food intake habit and metabolic syndrome in urban Japanese population: The Suita Study. European College of Gerodontology, 2009/3/29, Frankfurt, Germany.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

#### I. 参考文献

1) Dietrich T, Jimenez M, Krall Kaye EA, Vokonas PS, Garcia RI (2008)

Age-dependent associations between chronic periodontitis/edentulism and risk of coronary heart disease. *Circulation* 117(13):1668-1674.

2) Kiran M, Arpak N, Unsal E, Erdogan MF (2005) The effect of improved periodontal health on metabolic control in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Periodontol* 32(3):266-272.

3) Shimazaki Y, Saito T, Yonemoto K, Kiyohara Y, Iida M, Yamashita Y (2007) Relationship of metabolic syndrome to periodontal disease in Japanese women: the Hisayama Study. *J Dent Res* 86(3):271-275.

4) Taguchi A, Sanada M, Sueti Y, Ohtsuka M, Lee K, Tanimoto K, Tsuda M, Ohama K, Yoshizumi M, Higashi Y (2004) Tooth loss is

associated with an increased risk of hypertension in postmenopausal women. *Hypertension* 43(6):1297-1300.

5) Völzke H, Schwahn C, Dörr M, Schwarz S, Robinson D, Dören M, Rettig R, Felix SB, John U, Kocher T (2006) Gender differences in the relation between number of teeth and systolic blood pressure. *J Hypertens* 24(7):1257-1263.

6) No author given (2002) Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 106(25):3143-3421.

図1

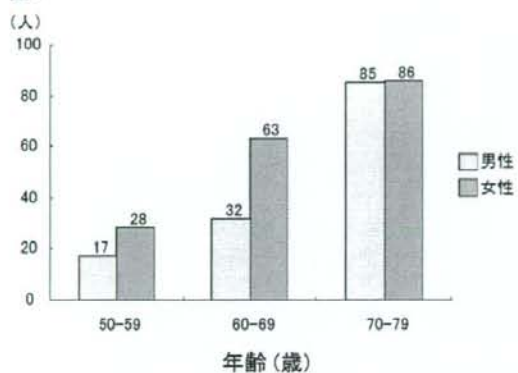


図2

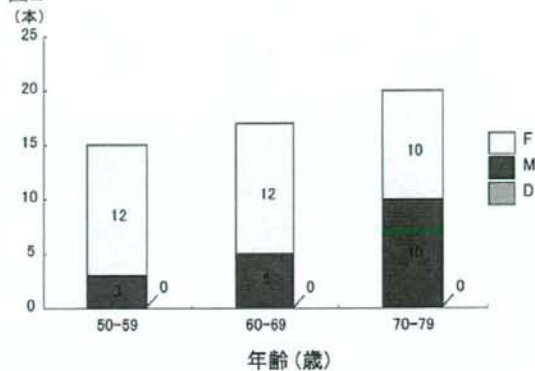


図3

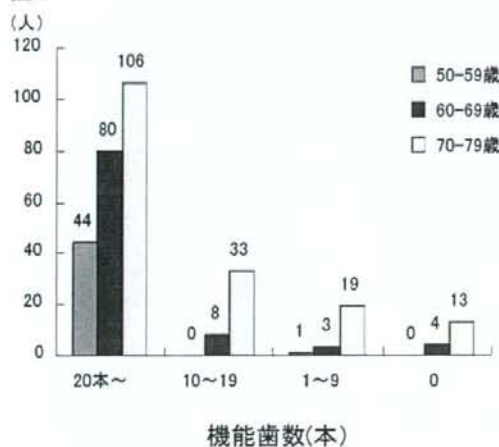


図4

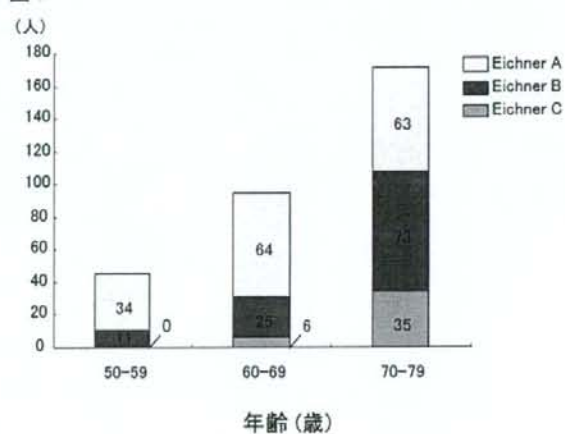


図5

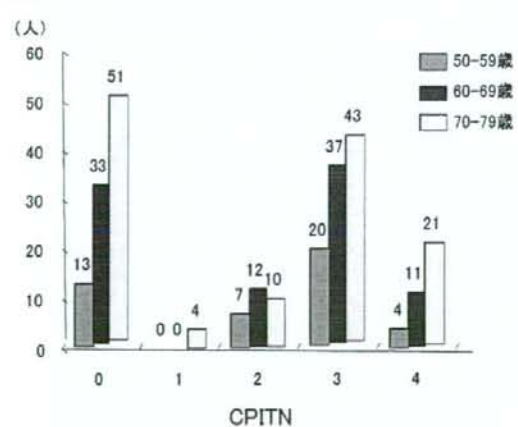


図6

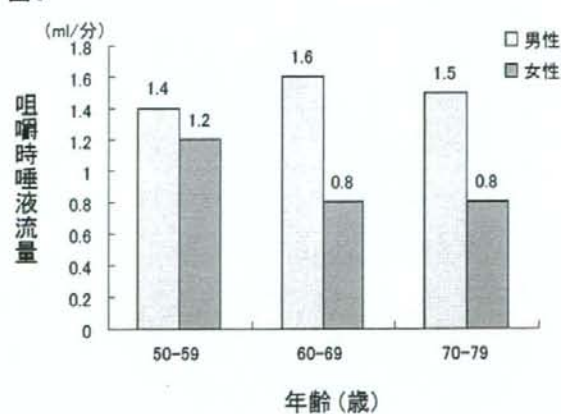


図7

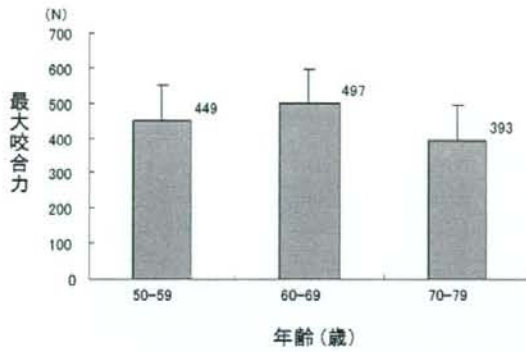


図8

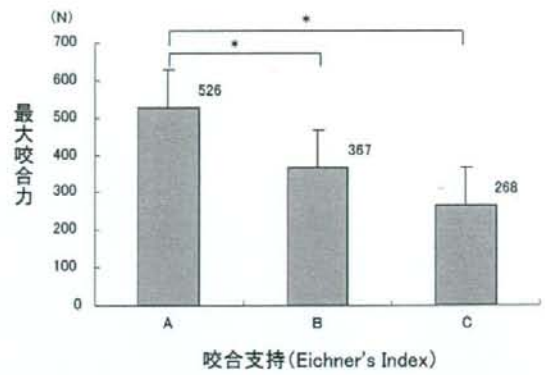


図9

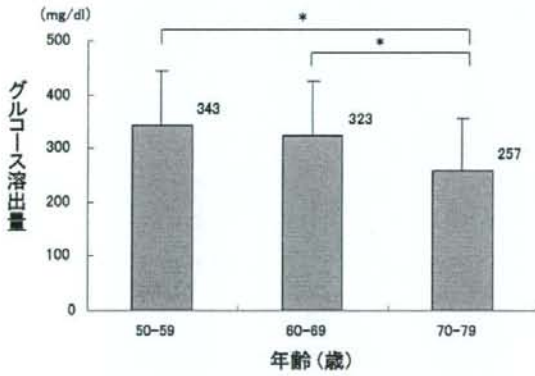


図10

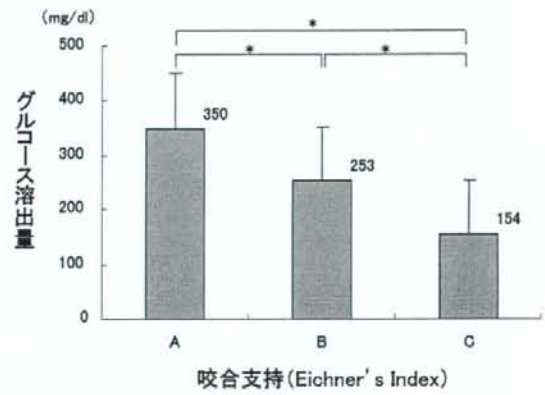


図11  
(mmHg)

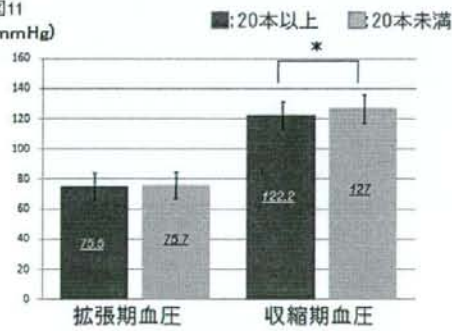
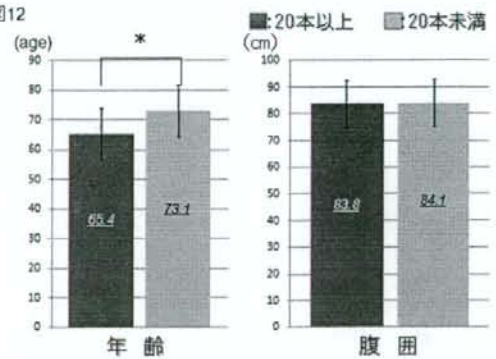


図12



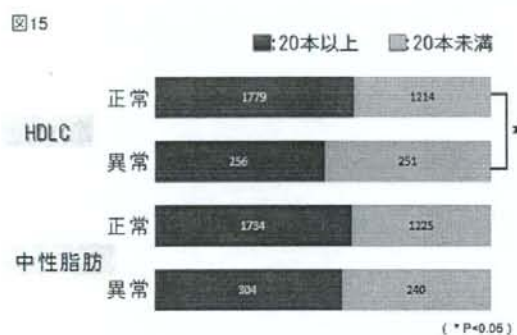
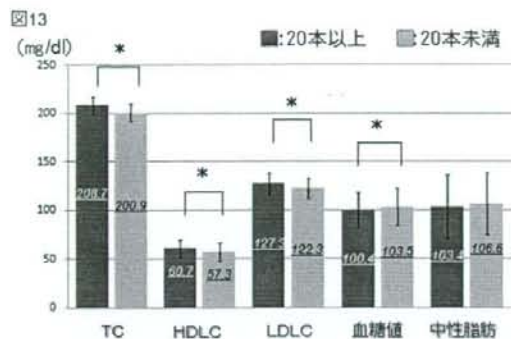


表1. メタボリックシンドローム (MetS) の診断基準 (Adult Treatment Panel III)

腹囲 (アジアの診断基準)

男性90cm, 女性80cm以上.

血清脂質異常

中性脂肪 150mg/dl以上 かつ/もしくは  
HDLコレステロール男性40mg/dl 女性50mg/dl  
未満

血圧高値

収縮期血圧 130mmHg以上 かつ/もしくは  
拡張期血圧 85mmHg以上

高血糖

空腹時血糖 110mg/dl以上



表 2. 歯数20本未満とMets構成要素ならびにMetsとの  
関係 (ロジスティック回帰分析の結果)

	調整済みオッズ比	95%信頼区間	P-value
血圧	1.15	1.0-1.3	0.08
血糖値	1.61	1.3-2.0	0.01
HDL-C	1.34	1.1-1.7	0.01
中性脂肪	1.27	1.0-1.6	0.02
腹 囲	1.02	0.9-1.2	0.83
メタボリックシンドローム	1.22	1.0-1.5	0.03

年齢、既往歴、飲酒・喫煙の有無を調整

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
協力研究者	河原井武人	国立感染症研究所細菌第一部・研究員
	米田早織	国立感染症研究所細菌第一部・協力研究員
	成沢直規	国立感染症研究所細菌第一部・協力研究員

研究要旨： 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体力との関係を検討した。その結果、男女ともに高活性NK細胞のNK細胞に対する割合や低活性NK細胞に対する割合が両足の脚伸展力の増加と関係していることが明らかとなった。また、低活性NK細胞のLymphocytesやNK細胞における割合が両足の脚伸展力の低下と関係していることが明らかとなった。女性では、握力最大値の増加が高活性NK細胞のNK細胞に対する割合とその低下が低活性NK細胞のlymphocyteやNK細胞に対する割合と関係していることが明らかとなった。これらの結果から、両足の脚伸展力と握力のような体力がNK細胞のような自然免疫の活性化に関与していることが推察され、高齢者の免疫力を知る指標として有用である可能性が考えられた。

A. 研究目的

高齢者における体力の低下と免疫力と口腔細菌との間に関係があることが、平成19年度厚生労働研究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」の分担研究「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」により明らかになった<sup>1)</sup>。体力が低下すると、活性化ナチュラルキラー細胞（NK）細胞が少なくなり、口腔の口腔常在菌(streptococciなど)も少なく、日和見菌が多くなることが明らかとなった。

要介護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、また寝たきり

のため体力が低下し、免疫力の低下、投薬により唾液分泌量の低下なども起こり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きている。よって、体力の低下と免疫力の低下および口腔微生物との間になんらかの関係があっても不思議ではない。

有意な相関があるもののその係数0.300以下とそれほど高く無く、深い関係があるとは言いがたい結果となっていた。それは、活性化NK細胞の分析方法が不十分であることや被験者数が少ないことなど、まだ検討に改善の余地があると考えられた。そこ

で平成 20 年度において、新たな高齢者被験者において NK 細胞を測定し、平成 19 年度に行った結果と合わせることで被験者数を増やし再分析を行い、その体力との関係を再検討した。

## B. 研究方法

研究期間：平成 20 年 4 月 1 日から平成 21 年 3 月 31 日まで

対象：平成 20 年度新潟市コホート調査参加の 80 歳自立高齢者 161 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  $1 \times 10^5$  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<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>)細胞にゲートをかけ、総 NK 細胞中の活性化細胞(CD56<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD69<sup>+</sup>)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、脚伸展パワー、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。

## C. 研究結果

平成 19 年度に行った新潟市コホート調査参加の 79 歳自立高齢者 92 名分のデータを加えて、計 253 名(男性 131, 女性 92 名)とし再分析を行った。

活性化 NK 細胞の分析の際に、CD56 陽性および CD16 陽性細胞において 2 つの細胞

集団が存在するのが認められた。CD56 が発現し CD16 が強発現している CD56<sup>+</sup>CD16<sup>high</sup> 細胞(右円)と CD56 が発現し CD16 が中程度に発現している CD56<sup>+</sup>CD16<sup>med</sup> 細胞(左円)である(図 1)。例えば、高齢者 A は CD56<sup>+</sup>CD16<sup>high</sup> 細胞が多く存在し CD56<sup>+</sup>CD16<sup>med</sup> 細胞が少なく存在している。また、高齢者 B は CD56<sup>+</sup>CD16<sup>high</sup> 細胞が高齢者 A よりも少し減少し、CD56<sup>+</sup>CD16<sup>med</sup> 細胞が少し増えている。高齢者 C は、CD56<sup>+</sup>CD16<sup>high</sup> 細胞がさらに少なくなり CD56<sup>+</sup>CD16<sup>med</sup> 細胞がさらに増加している。CD56<sup>+</sup>CD16<sup>high</sup> 細胞は、CD56<sup>+</sup>CD16<sup>med</sup> 細胞よりも活性化の指標である CD69 の強発現が認められている。よって、CD56<sup>+</sup>CD16<sup>high</sup> 細胞は高活性 NK 細胞、CD56<sup>+</sup>CD16<sup>med</sup> 細胞は低活性 NK 細胞と考えられる。

このように CD56<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>NK 細胞の中に 2 つの細胞集団が存在しているのが認められた。体力の一つの指標である脚伸展力と男性の CD56<sup>+</sup>CD16<sup>high</sup> 細胞/CD56<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>(NK)細胞との関係を検討すると、相関係数 0.429、有意確率 0.000 で有意な正の関係が認められた(図 2)。一方、脚伸展力と男性の CD56<sup>+</sup>CD16<sup>med</sup> 細胞との関係を検討すると、有意な負の関係が認められた(図 3)。他の体力の指標と NK 細胞との相関性を検討すると、CD56<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>細胞/lymphocytes は、脚伸展力/体重のみ有意な負の相関性が認められた(表 1)。CD56<sup>+</sup>CD16<sup>high</sup> 細胞/lymphocytes は、いずれの体力の指標との有意な相関性が認められなかった。しかし CD56<sup>+</sup>CD16<sup>high</sup> 細胞/NK 細胞は、握力最大値、脚伸展力(左)、脚伸展力/体重(左)、脚伸展力(両足)、脚伸展力/体重(両足)と有意な正の相関性認められた。CD56<sup>+</sup>CD16<sup>med</sup> 細胞/lymphocytes と CD56<sup>+</sup>CD16<sup>med</sup>/NK 細胞

は、脚伸展力（両足）と脚伸展力/体重と有意な負の相関性が認められた。CD56<sup>+</sup>CD16<sup>high</sup>細胞/CD56<sup>+</sup>CD16<sup>med</sup>細胞は、脚伸展力（両足）と脚伸展力/体重と有意な正の相関性が認められた。開眼片足立ち、ステッピング、脚伸展パワーと10m歩行と各NK細胞とに有意な関係が認められなかった。体力と女性のNK細胞との相関性を検討すると、CD56<sup>+</sup>CD16<sup>high</sup>細胞/NK細胞は、握力最大値、脚伸展力両足、脚進展力/体重と有意な正の相関性が認められた（表2）。CD56<sup>+</sup>CD16<sup>med</sup>細胞/lymphocytesとCD56<sup>+</sup>CD16<sup>med</sup>細胞/NK細胞は、握力最大値と脚伸展力（両足）および脚伸展力/体重（両足）と有意な負の相関性が認められた。CD56<sup>+</sup>CD16<sup>high</sup>細胞/CD56<sup>+</sup>CD16<sup>med</sup>細胞は、脚伸展力（両足）と脚伸展力/体重および脚伸展パワー最大値と有意な正の相関性が認められた。その他の体力の指標は、NK細胞との相関性が認められなかった。

#### D. 考察

脚伸展力（両足）および脚伸展力/体重（両足）は、男性および女性ともにCD56<sup>+</sup>CD16<sup>high</sup>細胞/NK細胞、CD56<sup>+</sup>CD16<sup>high</sup>細胞/CD56<sup>+</sup>CD16<sup>med</sup>細胞と有意な正の相関性が認められ、高活性NK細胞の割合の増加と体力の向上との関係が明らかとなった。一方、男性および女性ともにCD56<sup>+</sup>CD16<sup>med</sup>細胞/lymphocyte、CD56<sup>+</sup>CD16<sup>med</sup>細胞/NK細胞と有意な負の相関性が認められ、低活性NK細胞の割合の増加と体力の低下との関係が明らかとなった。その体力の中で、男女に関わらず両足の脚伸展力が自然免疫と深く関係していることが明らかとなった。また女性では、握力最大値と高活性NK細胞の割合の増加が関係し、握力最大値の低

下と低活性NK細胞の割合の増加が関係していた。これらの結果から、両足の脚伸展力と握力のような体力がNK細胞のような自然免疫の活性化に関与していることが推察された。

NK細胞の活性化と口腔常在菌との数との正の相関性も認められていることから、体力の維持が口腔常在菌数の安定化につながるということが考えられた。よって、体力測定は全身および口腔の健康を知るための指標になる可能性が考えられた。

#### E. 結論

両足の脚伸展力と握力のような体力がNK細胞のような自然免疫の活性化に関与し、また口腔常在菌数の安定化にも関与していることが考えられた。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1) 学会発表

1. 泉福英信、口腔ケアによる口腔バイオフィルム調節制御の臨床的意義、第128回日本歯科保存学会、シンポジウム、新潟、6月、2008年。
2. 金子昇、花田信弘、泉福英信、唾液中抗PAc(361-386)IgA抗体の高齢者における根面う蝕プレディクターとしての可能性、第81回日本細菌学会総会、京都、3月、2008年。

##### 2) 論文発表

1. Erika Inaba, Hiroshi Uematsu, Yoshihide Nishiyama, Haruo Watanabe, and Hidenobu Senpuku. The role of anti-PAC

- (361-386) peptide SIgA antibody in professional oral hygiene of the elderly. Gerodontology, in press.
2. Yuji Kamoda, Hiroshi Uematsu, Akihiro Yoshihara, Hideo Miyazaki and Hidenobu Senpuku. Role of activated natural killer cells in oral diseases. Japanese Journal Infectious Diseases, 61:469-474. 2008.
  3. Koyu Kokubu, Hidenobu Senpuku, Akio Tada, Yasuhiko Saotome and Hiroshi Uematsu. Impact of routine oral care to on opportunistic pathogens in institutionalized elderly. Journal of Medical and Dental Science 55:7-13. 2008.
  4. 泉福英信, 口腔ケアの効果の実際; 医療連携による在宅歯科医療, 編著: 箱崎守男、石井拓男、角町正勝, 日本歯科評論社, 2008年、p172-17

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

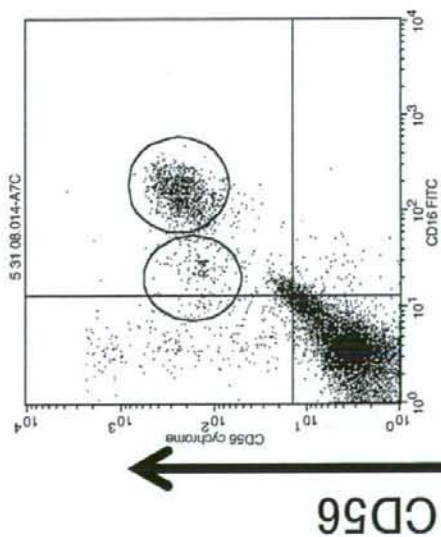
なし

#### I. 参考文献

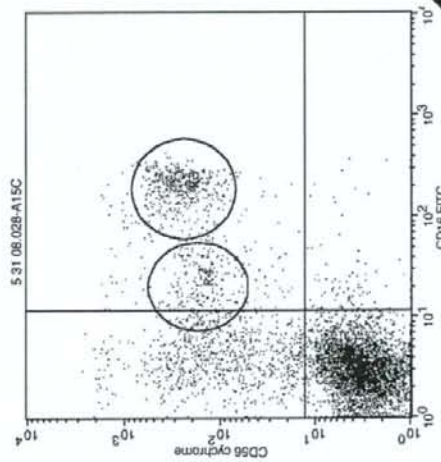
- 1) 平成 19 年度厚生労働研究医療技術評価総合研究事業総括報告書「地域住民の口腔保健と全身的な健康状態の関係についての総合研究」の分担研究「高齢者における活性化 NK 細胞と体力および口腔日和見菌感染との関係」

様々な活性化の程度の異なるNK細胞が存在していた。

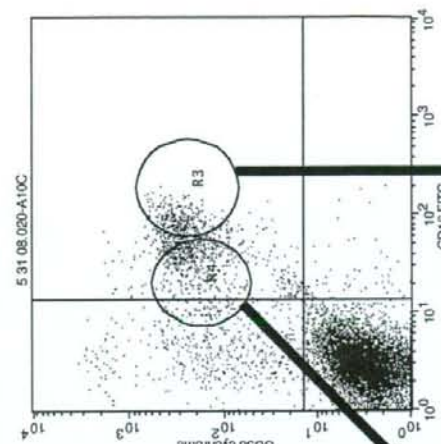
高齢者 A



高齢者 B



高齢者 C



CD16

高活性NK細胞

低活性NK細胞

図 1 活性化NK細胞の分析

		補正1
脚伸展力 (kg) 両足	Pearsonの 相関係数	0.429
	有意確率 (両側)	0.000
	N	111

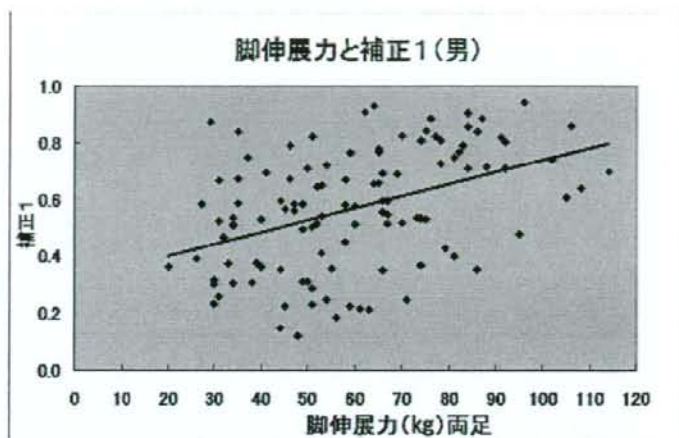


図2 運動能力と高活性NK細胞との関係  
(男性 n=111):脚伸展力

		補正2
脚伸展力 (kg) 両足	Pearsonの 相関係数	-0.418
	有意確率 (両側)	0.000
	N	111

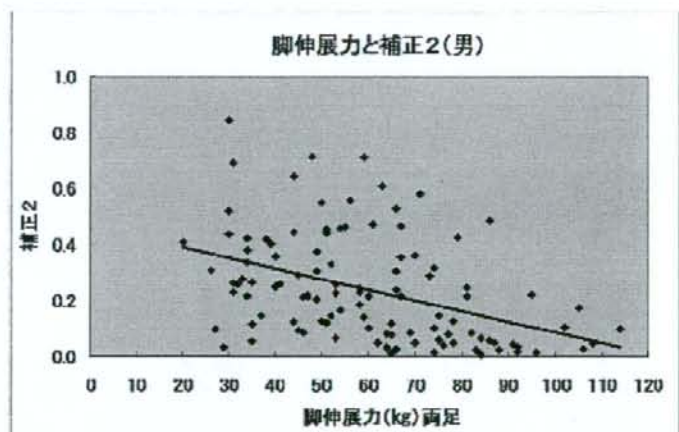


図3 運動能力と低活性NK細胞との関係  
(男性 n=111):脚伸展力

表 1 体力と活性化NK細胞との相関性(男性)

体力	CD56 <sup>+</sup> CD16 <sup>+</sup> (NK細胞)	CD56 <sup>+</sup> CD16 <sup>high</sup> (高活性NK細胞)	CD56 <sup>+</sup> CD16 <sup>high</sup> /NK細胞	CD56 <sup>+</sup> CD16 <sup>med</sup> (低活性NK細胞)	CD56 <sup>+</sup> CD16 <sup>med</sup> /NK細胞	CD56 <sup>+</sup> CD16 <sup>high</sup> /CD56 <sup>+</sup> CD16 <sup>med</sup>
握力最大値 (kg)(N=130)	0.032 P = 0.714	0.116 P = 0.187	0.174 P = 0.047	-0.164 P = 0.062	-0.223 P = 0.011	0.082 P = 0.355
開眼片足立ち 最大値(秒)(120)	-0.127 P = 0.167	-0.154 P = 0.093	-0.065 P = 0.478	-0.056 P = 0.546	0.027 P = 0.774	-0.045 P = 0.627
ステッピング (右+左・秒)(117)	0.113 P = 0.224	0.072 P = 0.441	0.041 P = 0.662	0.113 P = 0.225	-0.020 P = 0.829	0.018 P = 0.844
脚伸展力 (kg)右(110)	-0.159 P = 0.096	-0.048 P = 0.637	0.162 P = 0.091	-0.167 P = 0.081	-0.076 P = 0.432	0.064 P = 0.505
脚伸展力 /体重(kg)右(108)	-0.193 P = 0.045	-0.061 P = 0.530	0.182 P = 0.060	-0.188 P = 0.051	-0.087 P = 0.313	0.086 P = 0.379
脚伸展力 (kg)左(110)	-0.120 P = 0.211	-0.012 P = 0.901	0.191 P = 0.046	-0.163 P = 0.089	-0.108 P = 0.261	0.063 P = 0.514
脚伸展力 /体重(kg)左(108)	-0.149 P = 0.123	-0.029 P = 0.762	0.209 P = 0.030	-0.179 P = 0.063	-0.125 P = 0.196	0.085 P = 0.383
脚伸展力 (kg)両足(111)	-0.107 P = 0.265	0.135 P = 0.157	0.429 P = 0.000	-0.387 P = 0.000	-0.418 P = 0.000	0.325 P = 0.001
脚伸展力 /体重(kg)両足(109)	-0.107 P = 0.269	0.135 P = 0.157	0.452 P = 0.000	-0.376 P = 0.000	-0.441 P = 0.000	0.339 P = 0.000
脚伸展パワー 最大値(W)(106)	-0.014 P = 0.883	0.011 P = 0.903	0.023 P = 0.812	-0.042 P = 0.669	0.015 P = 0.876	-0.009 P = 0.927
10m歩行 (最速値)(112)	0.044 P = 0.641	0.026 P = 0.782	-0.043 P = 0.653	-0.016 P = 0.869	-0.062 P = 0.517	0.054 P = 0.574



表 2 体力と活性化NK細胞との相関性(女性)

体力	CD56 <sup>+</sup> CD16 <sup>+</sup> (NK細胞)	CD56 <sup>+</sup> CD16 <sup>high</sup> (高活性化NK細胞)	CD56 <sup>+</sup> CD16 <sup>high</sup> /NK細胞	CD56 <sup>+</sup> CD16 <sup>med</sup> (低活性化NK細胞)	CD56 <sup>+</sup> CD16 <sup>med</sup> /NK細胞	CD56 <sup>+</sup> CD16 <sup>high</sup> /CD56 <sup>+</sup> CD16 <sup>med</sup>
握力最大値 (kg)(N=117)	-0.072 P=0.444	0.040 P=0.672	0.307 P=0.001	-0.260 P=0.005	-0.291 P=0.001	0.175 P=0.059
開眼片足立ち 最大値(秒)(92)	-0.012 P=0.908	-0.034 P=0.748	-0.077 P=0.463	0.105 P=0.318	0.088 P=0.407	-0.075 P=0.479
ステッピング (右+左・秒)(93)	-0.099 P=0.345	-0.062 P=0.552	0.088 P=0.399	-0.066 P=0.528	-0.029 P=0.782	0.022 P=0.834
脚伸展力 (kg)右(72)	0.008 P=0.996	0.031 P=0.794	0.196 P=0.094	-0.063 P=0.593	-0.139 P=0.236	0.138 P=0.239
脚伸展力 /体重(kg)右(72)	-0.002 P=0.986	0.033 P=0.780	0.178 P=0.135	-0.058 P=0.627	-0.129 P=0.282	0.116 P=0.334
脚伸展力 (kg)左(74)	0.020 P=0.867	0.020 P=0.868	0.050 P=0.673	-0.014 P=0.903	-0.034 P=0.776	0.136 P=0.249
脚伸展力 /体重(kg)左(72)	0.000 P=1.000	0.012 P=0.919	0.027 P=0.820	-0.015 P=0.901	-0.014 P=0.908	0.031 P=0.796
脚伸展力 (kg)両足(82)	-0.073 P=0.514	0.072 P=0.521	0.454 P=0.000	-0.358 P=0.001	-0.424 P=0.000	0.407 P=0.000
脚伸展力 /体重(kg)両足(79)	-0.085 P=0.456	0.059 P=0.607	0.421 P=0.000	-0.339 P=0.002	-0.392 P=0.000	0.350 P=0.002
脚伸展パワー 最大値(W)(71)	0.163 P=0.173	0.213 P=0.075	0.205 P=0.087	-0.085 P=0.480	-0.138 P=0.250	0.259 P=0.029
10m歩行 (最速値)(91)	0.171 P=0.104	0.237 P=0.124	0.080 P=0.449	-0.080 P=0.454	-0.022 P=0.834	0.162 P=0.125

厚生労働科学研究補助金(循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業)  
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、  
協力研究者 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

研究要旨：自記式調査票にて口腔状態を把握でき、歯科医師会を通じた追跡調査が可能な歯科医師を対象としたコホート研究を実施している。今回は追跡調査データを用い、歯牙喪失と死亡リスクおよび脳卒中・虚血性心疾患・がん罹患との関連の中間解析を実施した。今回の分析対象は21,152名(平均年齢±標準偏差 52.3±12.2歳、女性 8.0%)である。歯牙喪失と死亡リスクとの関連の解析では、平均4.2年の追跡期間に512名の死亡が同定された。性、年齢のみを考慮した場合、5本以上の喪失を境としてリスクが上昇し、約1.5-1.7の死亡率比が認められた。他の交絡要因を調整した場合には、25本以上の喪失でややハザード比が低下した。また歯牙喪失と脳卒中・虚血性心疾患・がん罹患との関連については、追跡期間中に脳卒中159名、虚血性心疾患109名、がん437名の罹患が確認された。脳卒中については、喪失歯数が多いほど罹患率比が高い傾向が認められ、喪失歯数が0-9本と比較して、20本以上の場合は罹患リスクが64%上昇していた(性、年齢、その他の交絡要因を調整)。一方、虚血性心疾患やがんの罹患リスクについては同様の傾向はみられなかった。

A. 研究目的

口腔の健康と全身の健康、とりわけ重大疾病への罹患や死亡との関連を検討するためには、横断的研究よりもコホート研究が望ましい。しかし地域住民を対象とした場合、大規模コホート研究には莫大な費用と労力を要し、追跡調査も容易ではない。そこで自記式調査票によってもかなり正確に口腔状態を把握でき、歯科医師会を通じた追跡調査が可能な歯科医師を対象としたコ

ホート研究を実施している(調査票による歯周状態評価についても、口腔診査との比較により妥当性を示している-論文発表1)。今回は追跡調査データを用い、歯牙喪失と死亡リスク、虚血性心疾患、脳卒中、およびがん罹患との関連の中間解析を実施した。

B. 研究方法

研究対象者は日本歯科医師会の会員(約64,000名)である。ペースライン調査は2001年～2006年に自記式調査票により行い、

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(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(General Health Questionnaireによる精神的健康度を含む)、口腔関連QOL(General Oral Health Assessment Indexによる)などの情報を収集した。調査票による歯周状態の評価については、口腔診査を標準とした妥当性検証を実施している(論文発表1)。

研究参加者の追跡調査には、各県歯科医師会が共済事業などで把握した疾病罹患・死亡情報を用いている。ベースライン時点での口腔状態と、疾病罹患(循環器疾患やがんなど)、死亡との関連を、主にコホート研究の解析方法にて分析する。

今回の歯牙喪失と死亡リスク、脳卒中(脳梗塞、脳出血、クモ膜下出血)・虚血性心疾患(狭心症、心筋梗塞)・がん(悪性新生物)罹患との関連の解析では、2008年6月までの追跡調査にもとづき、ベースライン調査での喪失歯数群別(智歯を除く。死亡リスクについての分析:0-4、5-9、10-14、15-19、20-24、25-28本、罹患リスクについての分析:0-9、10-19、20-28本)の死亡率比または罹患率比を、比例ハザードモデルにて性、年齢、その他の交絡因子を調整して推定した。

#### 倫理面への配慮

本研究の実施にあたっては研究参加者から、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、名古屋大学医学部および愛知県がんセンターの倫理審査委員会により承認されている。

#### C. 研究結果

2006年7月までに、21,272名の歯科医師会員が研究に参加した(性年齢不詳を除く。有効回答率36.2%)。そのうち喪失歯数の回答があった21,152名を今回の分析対象とした。さらに虚血性心疾患・脳卒中罹患に関する分析、およびがん罹患に関する分析では、それぞれ虚血性心疾患・脳卒中、がんの既往歴ありと調査票で回答した者を除外した。分析対象者の平均年齢(±標準偏差)は52.3±12.2歳で、男女ともに45-49歳に年齢分布のピークがあり、女性の割合は8.0%であった(表1)。平均喪失歯数は男性で50-54歳2.1本、60-64歳4.2本、70-74歳11.3本、女性で同1.9本、5.1本、9.1本で、いずれも一般住民(平成17年歯科疾患実態調査)より良好であった。80歳以上で20歯以上を有する者の割合は、男性22.6%、女性21.5%であった。

歯牙喪失と死亡リスクとの関連の解析では、平均±標準偏差4.2±0.9年の追跡期間に512名の死亡が同定された。性、年齢のみを考慮した場合、喪失歯数が0-4本のグループを1とした、5-9、10-14、15-19、20-24、25-28本のグループの死亡ハザード比は、それぞれ1.20、1.15、1.67、1.66、1.53であり、15本以上の喪失を境として明らかにリスクが上昇した(表2)。他の交絡要因を考慮した場合には、25本以上の喪失でややハザード比が低下したが、半数以上の歯が残っていることは長寿の指標の1つと考えられた。

また歯牙喪失と脳卒中・虚血性心疾患・がん罹患との関連については、追跡期間中に脳卒中159名、虚血性心疾患109名、がん437名の罹患が確認された。脳卒中につ

いては(表3)、喪失歯数が多いほど罹患率比が高い傾向が認められ、喪失歯数が0-9本と比較して、20本以上の場合は罹患リスクが64%上昇していた(性、年齢以外の交絡要因も調整した場合)。一方、虚血性心疾患やがんの罹患リスクについては同様の傾向はみられなかった(表4、5)。

#### D. 考察

喪失歯数が多い群で少ない群よりも高い死亡リスクが観察され、残存歯数が長寿のパロメーターになる可能性が示唆された。しかし平均追跡期間が4年強とやや短いため、ベースライン時点ですでに何らかの障害を有し、十分な口腔ケアが困難であった者で死亡リスクが高かった可能性もある。したがって今後も長期にわたって追跡調査を継続することが必要である。

これに対し、歯牙喪失と脳卒中・虚血性心疾患・がん罹患との関連の解析では、エンドポイントを新規発症に限定しており、関連の時間性は比較的明確である。ただし、口腔の健康状態が全身に及ぼす影響を検討するには追跡期間がなお短いため、より長期の追跡調査が必要と考えられる。さらに死亡・疾病罹患患者数が増えた段階で、歯周状態と死亡・疾病罹患リスクとの関係や、喪失歯数と脳卒中の内訳(脳梗塞、脳出血、クモ膜下出血)、がんの部位別罹患リスクとの関係を検討することも必要である。また歯牙喪失が、喫煙・高血圧・糖尿病など、脳血管疾患の確立した危険因子とは独立に、同疾患のリスクと関連するかどうかは、追跡を延長した上で、どの危険因子の調整がハザード比に変化を生じさせるかなど、さらに詳細な検討が求められる。

本研究は当初より2009年3月(一部の県

歯科医師会では2010年3月)まで、死亡、疾病罹患、異動についての追跡調査を継続する予定であったが、さらに追跡調査を継続すべく、そのための倫理的な手続きについて都道府県歯科医師会と調整を進めている。

#### E. 結論

全死亡、脳卒中については、喪失歯数が多い者にリスクが高い傾向が認められた。これに対し、虚血性心疾患やがんの罹患リスクは喪失歯数と明らかな関連はみられなかった。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1) 論文発表

1. Wakai K, Naito M, Naito T, Nakagaki H, Umemura O, Yokota M, Hanada N, Kawamura T. Longitudinal Evaluation of Multi-phasic, Odontological and Nutritional Associations in Dentists (LEMONADE Study): study design and profiles of nationwide cohort participants at baseline. *J Epidemiol* 2009 (in press).

##### 2) 学会発表

1. 内藤真理子, 若井建志, 内藤 徹, 中垣晴男, 梅村長生, 横田 誠, 花田信弘, 川村 孝. 睡眠時間、労働時間と肥満の関連: LEMONADE Study における検討. 第19回日本疫学会学術総会, 金沢, 2009年1月24日.
2. Naito M, Wakai K, Naito T, Nakagaki H, Umemura O, Yokota M, Hanada N,