

本研究計画はそれぞれ、平成 20 年 9 月および平成 21 年 9 月に藤田保健衛生大学疫学・臨床研究倫理審査委員会より承認を受けた。

## 2. 調査内容

評価指標として、信頼性および妥当性が検証されている複数の尺度を用いた。歯科医師がインタビューを担当し、対象者から回答を得た。

QOL 尺度として、口腔分野の QOL 指標である General Oral Health Assessment Index (GOHAI) 日本語版を使用した。GOHAI は、12 項目のスコアの合計 (GOHAI スコア) で評価を行う。スコアが高いほど QOL が高いとされ、最低点 12、最高点は 60 である。

精神的健康度の尺度としては General Health Questionnaire 12 項目版 (GHQ-12) を用いた。12 項目中、問題ありの項目数が GHQ 得点 (最低点 0、最高点 12) となり、得点が低いほど精神的健康度は高いと評価される。

さらに、フェイススケールを用いて対象者の体調を本人および医療従事者が評価した。咀嚼機能の評価として、食品 (バナナ、ゆで卵、煮豆、ジャガイモ、ビスケット、リンゴ、薄きり牛肉、レタス) の写真を提示し、かみきることができる食品を本人あるいは介護者に選択してもらった。

身体機能の評価指標として Functional Independence Measure (FIM) を用いた。食事、更衣 (上半身)、移乗 (ベッド・イス)、表出、整容、移動能力、理解、社会交流の 8 項目について 7 段階で評価した (最低点 1、最高点 7、スコアが高いほど自立度が高い)。評価は施設職員が行った。

自立度等の身体状況や食事内容、義歯使用、日常の口腔清掃状況について施設職員から回答を得た。さらに身体状況として、施設の記録から血清アルブミン値、身長、体重のデータを収集した。

口腔に関する臨床情報は、歯科医師の診査によって把握した。歯式、義歯使用の有無、義歯の状態 (破損、義歯安定剤使用の有無)、口腔清掃状態 (食物残渣の量、舌の汚れ、舌苔の付着度および色) を記録した。反復唾液嚥下テスト (30 秒間) を実施し、嚥下機能状態を評価した。

## C. 結果

平成 20 年調査については、同年年 10 月に調査を開始し、平成 21 年 1 月に終了した。48 名中、即時介入群 21 名 (男性 7 名、女性 14 名)、6 週待機群 23 名 (男性 8 名、女性 15 名) から、登録時および 6 週後のデータが収集された。平成 21 年調査は、同年 10 月に調査を開始し、平成 22 年 1 月に終了した。現在、データ整理中であることから、平成 20 年調査結果について述べる。

調査対象者の原疾患の内訳は、脳血管疾患 22 名、整形外科疾患 9 名、心疾患 2 名、その他 11 名であった。全員が食事を経口摂取していた。即時介入群と 6 週待機群のベースライン時の基本属性と臨床的特徴を表 1 に示す。性、年齢をはじめとする基本属性や関連の臨床項目について、2 群間に統計学的に有意な差は認められなかった。

ベースライン時と 6 週後の GOHAI スコアを群ごとに比較したところ、即時介入群のみ有意

な増加が認められた ( $P=0.04$ ) (表 2)。一方、性年齢などで調整した共分散分析において、2 群間におけるスコアの変化量の差は有意ではなかった (表 3)。

表 4 は、群ごとのベースライン時と 6 週後の FIM スコアを示す。ベースライン時に比べて、6 週後の待機群の食事項目スコアの増加が有意に認められた。待機群のその他の項目あるいは介入群においては、時点間のスコアの有意な差は認められなかった。

同様に、群ごとの BMI および血中アルブミン値について表 5 と表 6 に示す。なお、この 2 項目については各調査時点あるいは 2 回目調査のデータを収集できない施設があったことから、解析対象者数が異なっている。ベースライン時において BMI が 18.5 未満の者が占める割合は、即時介入群で 33% (15 名中 5 名)、待機群で 20% (15 名中 3 名) であった。また同様に血中アルブミン値が 3.5g/dl 以下の割合は即時介入群で 38% (8 名中 3 名)、待機群で 17% (6 名中 1 名) であった。ベースライン時と 6 週後の BMI を群ごとに比較したところ、即時介入群のみ有意な上昇が認められた ( $P=0.01$ )。血中アルブミン値の差は両群ともに有意ではなかった。

#### D. 考察

施設入所している高齢障害者 48 名を対象に、歯科治療介入研究を実施した。参加者は即時介入群と 6 週待機群の 2 群に分けられ、前者は登録直後から、後者は 6 週後から治療を開始した。登録時と 6 週後に両群の QOL と身体機能を評価し、調査を完遂した 44 名のデータを分析し

た。

平成 19 年度に実施された調査では、歯科治療介入群に口腔関連 QOL スコアおよび FIM (表出) スコアの有意な増加を認めた。介入群に FIM (表出) スコアの増加が認められたことについて、歯科治療を定期的に受けることが刺激となり、介入の機会が一種のリハビリテーションの役割を果たしたことも考えられた。その一方、FIM (食事) スコアに有意な増加が認められず、歯科治療は食事関連の FIM 評価に短期的には影響を及ぼしにくいと推察された。今回の調査結果においても治療群に口腔関連 QOL の改善が示されたが、食事をはじめとする各々の FIM 項目に変化は認められなかった。

これまで血清アルブミン値と生命予後の関連が報告されており、摂食・嚥下機能の向上と高齢者の栄養状態の関連についてさらなる検討が期待される。本研究も今回の調査から BMI と血中アルブミン値を解析項目に加えた。ただし、施設の記録からデータを収集しており、一部の対象者のみの検討となっているなど、現時点での考察には限界がある。即時介入群において 6 週後の BMI の有意な増加が認められており、着目すべき評価指標と考えられた。

今後、一連の研究で蓄積された成果を社会に還元し、障害高齢者の QOL 維持における口腔保健の重要性をよりいっそう周知していきたいと考えている。

#### E. 結論

障害高齢者 48 名を対象に、QOL および身体機能をアウトカムとした歯科治療による介入研究を実施した。即時介入群において口腔関連

QOL 改善および BMI の増加が認められた。

(謝辞)

本研究実施にあたり、ご協力ならびにご支援いただきました松本歯科大学障害者歯科学講座の小笠原正先生、松尾浩一郎先生、河瀬聡一朗先生、安東信行先生、愛知県歯科医師会の橋本雅範先生、大竹浩信先生、水谷紀輔先生に感謝申し上げます。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1) 論文発表

1. Naito M, Kato T, Fujii W, Ozeki M, Yokoyama M, Hamajima N, Saitoh E. Effect of dental treatments on activity for daily living and quality of life in Japanese institutionalized elderly. Arch Gerontol Geriatr 2010;50:65-68.
2. 横山通夫, 加賀谷斉, 才藤栄一, 藤井航. 診断の指針 治療の指針 高齢者の嚥下障害. 総合臨床 2009;57:138-139.

2) 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

I. 参考文献

- 1) Campbell A, Walker J, Farrell G. Confirmatory factor analysis of the GHQ-12: can I see that again? Aust N Z J Psychiatry 2003;37:475-83.
- 2) Naito M, Suzukamo Y, Nakayama T, Hamajima N, Fukuhara S. Linguistic adaptation and validation of the General Oral Health Assessment Index (GOHAI) in an elderly Japanese population. J Public Health Dent 2006;66:273-5.
- 3) Kidd D, Stewart G, Baldry J, Johnson J, Rossiter D, Petruckevitch A, Thompson AJ. The Functional Independence Measure: a comparative validity and reliability study. Disabil Rehabil 1995;17:10-4.
- 4) Bellelli G, Magnifico F, Trabucchi M. Outcomes at 12 months in a population of elderly patients discharged from a rehabilitation unit. J Am Med Dir Assoc 2008;9:55-64.
- 5) Chai J, Chu FC, Chow TW, Shum NC, Hui WW. Influence of dental status on nutritional status of geriatric patients in a convalescent and rehabilitation hospital. Int J Prosthodont 2006;19:244-9.
- 6) Labossiere R, Bernard MA. Nutritional considerations in institutionalized elders. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2008;11:1-6.

表1. 即時介入群と待機群における、ベースライン時の基本属性と臨床的特徴

	即時介入群 (N=21)	待機群 (N=23)	P*	
年齢, 平均 (標準偏差)	83.3 (7.6)	84.0 (10.7)	0.80	
女性, 人数 (%)	14 (66.7)	15 (65.2)	0.59	
BMI, 平均 (標準偏差)	21.0 (3.2)	21.7 (3.7)	0.65	
施設在所期間(月), 平均 (標準偏差)	27.2 (31.6)	30.6 (29.3)	0.72	
精神的健康度 (GHQスコア $\geq$ 4), %	33.3	14.3	0.15	
自立度, 人数 (%)				
	J	0 (0.0)	1 (4.3)	
	A	6 (28.6)	7 (30.4)	0.64
	B	12 (57.1)	10 (43.5)	
	C	3 (14.3)	5 (21.7)	
食事 経口摂取, 人数 (%)	21 (100.0)	23 (100.0)	-	
内容調整なし, 人数 (%)	5 (23.8)	6 (26.1)	0.57	
義歯装着, 人数 (%)	14 (66.7)	20 (87.0)	0.11	

\*連続データではt-test、カテゴリデータではカイ二乗検定を用いた

表2. 即時介入群と待機群における、GOHAIスコアの推移 (ベースライン、6週後)

群	GOHAIスコア, 平均 (標準偏差)				P*
	ベースライン		6週後		
即時介入群 (N=21)	51.2	(10.8)	54.5	(6.8)	0.044
待機群 (N=23)	50.8	(8.9)	51.3	(9.7)	0.853

\*paired t-testによる

表3. 即時介入群と待機群における、GOHAIスコアの変化の差（ベースラインと6週後）

群	モデル1*				モデル2†			
	平均	標準偏差	差 (95% 信頼区間)	P	平均	標準偏差	差 (95% 信頼区間)	P
即時介入群 (N=21)	3.3	1.7	3.0 (-1.8 - 7.8)	0.211	3.3	1.7	3.1 (-1.8 - 8.0)	0.211
待機群 (N=23)	0.3	1.6			0.2	1.7		

\*性、年齢を調整

†性、年齢、食事内容の調整の有無、施設を調整

表4. 即時介入群と待機群における、FIMスコアの推移（ベースライン、6週後）

FIM項目	即時介入群 (N=21)			待機群 (N=23)		
	ベースライン	6週後	P*	ベースライン	6週後	P*
食事, 平均 (標準偏差)	5.5 (1.4)	5.4 (1.5)	0.541	5.7 (1.3)	6.3 (1.0)	0.034
更衣, 平均 (標準偏差)	4.1 (1.9)	3.8 (2.2)	0.110	4.4 (2.3)	4.3 (2.3)	0.665
移乗, 平均 (標準偏差)	3.7 (2.1)	3.8 (2.3)	0.847	4.5 (2.2)	4.5 (2.5)	0.714
表出, 平均 (標準偏差)	5.4 (1.8)	4.8 (2.1)	0.079	5.6 (1.4)	5.1 (2.0)	0.252
整容, 平均 (標準偏差)	4.1 (1.9)	3.7 (2.1)	0.134	4.8 (2.1)	4.5 (2.3)	0.388
移動能力, 平均 (標準偏差)	3.6 (2.1)	3.1 (2.1)	0.077	4.0 (2.3)	4.2 (2.0)	0.447
理解, 平均 (標準偏差)	5.4 (1.5)	5.3 (1.9)	0.705	5.5 (1.5)	5.7 (1.6)	0.418
社会交流, 平均 (標準偏差)	4.9 (1.8)	5.5 (1.5)	0.143	5.7 (2.0)	6.2 (0.8)	0.260

\*paired t-testによる

表5. 即時介入群と待機群における、BMIの推移(ベースライン、6週後)

群	BMI, 平均 (標準偏差)				P*
	ベースライン		6週後		
即時介入群 (N=15)	21.0	(3.2)	21.5	(3.2)	0.011
待機群 (N=14)	21.7	(3.7)	21.7	(4.1)	0.797

\*paired *t*-testによる

表6. 即時介入群と待機群における、血中アルブミン値(g/dl)の推移(ベースライン、6週後)

群	血中アルブミン値, 平均 (標準偏差)				P*
	ベースライン		6週後		
即時介入群 (N=8)	3.7	(0.3)	3.6	(0.3)	0.756
待機群 (N=5)	3.8	(0.3)	3.7	(0.3)	0.704

\*paired *t*-testによる

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)

研究分担報告書

咀嚼機能と循環器疾患発症との関連性

研究分担者	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
	吉牟田陽子	大阪大学大学院歯学研究科顎口腔機能再建学講座	大学院
	加登 聡	大阪大学大学院歯学研究科顎口腔機能再建学講座	大学院
	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

研究要旨：

疾患レベルから機能レベルまで幅広く口腔健康関連因子を評価し、動脈硬化性疾患との関連を明らかにすることを目的として、国立循環器病センター予防検診部と共同して同部の健診受診者を対象に歯科検診を行った。21年度は20年度の521名に引き続き、新たに510名を加え、総計1031名（男性：465名、女性：566名、平均年齢66.7歳）を検診した。このうち341名について、歯科検診の結果と耐糖能障害との関連について検討を行った。また、17、18年度の受診者3503名（男性1588名、女性1915名、平均年齢68.6歳）の健診データに基づいて、歯数の減少とメタボリックシンドロームとの関連について分析を加えた。

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、近年、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、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<sup>1-5)</sup>。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じ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（齶蝕、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

### 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月より歯科検診を開始し、平成20年度は521名、平成21年度は510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い、う蝕の状態を表すDMF歯数、機能歯数（ブリッジのポンティック、インプラント支持による補綴装置を含む）、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地域歯周疾患処置必要度（CPITN）歯数を評価した。また、感圧シートによる咬合力検査、咀嚼時唾液分泌量（以下；唾液量）測定、ならびに咀嚼能率（検査用グミゼリー

による咬断片表面積増加量）測定を行った。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. 口腔健康と耐糖能との関係

対象者は、平成20年6月から平成21年6月までの期間に、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341名（男性146名、女性195名、平均年齢65.4歳±7.5歳）とした。歯科検診と血液検査を行い、糖尿病の既往歴がない場合には75g経口ブドウ糖負荷試験（以下OGTT）を行った。

調査内容は、現病歴、生活習慣問診（喫煙・飲酒）、肥満指数（BMI）、DMF歯数、機能歯数、Eichner's Index、CPITN、唾液潜血の有無、唾液量、咬合力、咀嚼能率について調べた。

耐糖能については、日本糖尿病学会の診断基準に基づき、対象者を正常群（空腹時血糖[FPG]<110 mg/dLかつOGTT2時間後血糖値[2hPG]<140 mg/dL）と耐糖能異常群（FPG≥110mg/dL、2hPG≥140mg/dL、または糖尿病治療）に分類した。

耐糖能と歯科検診の結果との関連については、年齢調整 $\chi^2$ 検定と共分散分析を用いて解析した。耐糖能に影響を及ぼすとされる年齢、性別、飲酒の有無を調整したのち、耐糖能と口腔健康関連因子との関係はロジスティック回帰分析を用いて検討を行った。統計学的有意水準は5%とし、分析にはDr. SPSS II for Windows (ver.11J)を用いた。

### 3. 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、ATPⅢ(Adult Treatment Panel Ⅲ<sup>6)</sup>)を用い、腹囲(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)の5項目中3項目以上を満たす対象者をMetSと診断した(表1)。

分析1では、歯数について20本以上の群と20本未満の群の2群に分類した。また、ATPⅢ(Adult Treatment Panel Ⅲ)のMetS診断基準により、血圧、血糖値、HDLC、中性脂肪、腹囲、MetSの値を正常群・異常群の2群に分類し、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2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(高血圧、高血糖、高脂血症)、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。

分析3では、共分散構造分析を用い、生活習慣、口腔保健意識、生活習慣病の関連の分析を行った。

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. 研究歯科検診受診者の傾向

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。また、平成20年度と21年度の傾向は同じであったため、全体数で分析した。

#### (1) 性比・年齢分布

全受診者数1031名中、男性465名(平均年齢67.2)歳、女性566名(平均年齢65.6)歳であった。年代別の割合は50歳代、60歳代、70歳代がそれぞれ21%、36%、44%を占めた(図1)。

#### (2) DMF指数

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(図2)。

#### (3) 機能歯数

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79%を占めていたが、男性では76%、女性では80%と男女間で差が見られた。また、無歯顎者は全体の6%で、男性では7%、女性では4%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歳台代の占める割合が高くなった(図3)。

#### (4) 咬合支持(Eichner's Index)

しっかりとした咬合支持を有するA群が全体の60%を占め、次いでB群が39%、咬合支

持のないC群が11%を占めた。年代別に見ると、50-60歳代ではA群の占める割合が高く、70歳代ではB群と、C群の占める割合が高くなった(図4)。

#### (5) CPITN

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(図5)。歯周病の罹患状況は有歯顎者の約半数が歯周病に罹患しており、特に男性のほうが罹患率が高かった(男性52%、女性42%)。

#### (6) 唾液量(ml/分)

高齢になるにつれ減少する傾向が見られ、どの年代も女性の方が男性よりも有意に少なかった( $p < 0.01$ ) (図6)。

#### (7) 最大咬合力

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)小さい傾向を示した。年代別では60歳代が511Nで最も大きく、70歳代は50-60歳代と比較して有意に小さかった( $p < 0.01$ )。また、咬合支持群別に比較するとA群の平均値は550N、B群は373N、C群は205Nとなり、A群が他の2群と比べて有意に大きかった( $p < 0.01$ ) (図7、8)。

#### (8) 咀嚼能率

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回自由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。今回は $15 \times (\text{グルコース濃度}) - 250$ の式で計算した表面積増加量を「咀嚼能率」と定義した。高齢になるにつれ、咀嚼能率は低くなる傾向にあり、特に70歳代は50-60歳代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な差がみられた( $p < 0.01$ ) (図9、10)。

## 2. 口腔健康と耐糖能との関係

耐糖能異常群の比率は男性で61%、女性で36%であり、年齢が上がるるとともに増加する傾向(50歳代:男性35%、女性18%、60歳代:男性70%、女性36%、70歳代:男性67%、女性51%)がみられた。

歯科検診項目においては、異常群は正常群と比較して咬合支持( $P=0.001$ )が男女とも統計的に有意に少なかった(表2)。また、男性においては、異常群は正常群と比較して機能歯数( $P=0.030$ )が有意に少なく、10歯未満の男性の89%が異常群であり、機能歯数と耐糖能との間に関連が示唆された。さらに、ロジスティック回帰分析の結果、咬合支持は、Eichner B群やC群になると、臼歯部咬合支持域のすべて揃ったA群と比較して、耐糖能異常のオッズ比は1.7倍(95%信頼区間: 1.0-2.7,  $p=0.046$ )であった(表3)。一方で、咀嚼能力の指標となる咬合力や咀嚼能率には、耐糖能との間には有意な関連が認められず、また、耐糖能に影響を及ぼすとされる歯周病の指標も同様の結果であった。

## 3. 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の結果より、歯数20本未満の群における血圧、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(表4)。

以上の結果から、歯数が20本未満になると血糖値並びに脂質代謝に影響を受けMetSである可能性高いと推察された。

分析2の結果より、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(表5)。歯数が20本未満であることの調整オッズ比は、高血糖で1.6 ( $P=0.001$ )、低HDLコレステロール血症で1.3 ( $P=0.006$ )、高中性脂

肪血症で 1.3 ( $P=0.024$ ) および MetS で 1.2 ( $P=0.03$ ) であった。

分析 3 の結果より、生活習慣、口腔保健意識、生活習慣病間で正の相関が得られた(図 11)。また口腔保健意識では歯数、歯ブラシ回数フロスで正の相関、生活習慣病では腹囲、血糖値、中性脂肪で正の相関、HDL コレステロールで負の相関、生活習慣では喫煙、飲酒に正の相関が認められた。

以上の結果から、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ると考えられ、歯数と MetS 構成因子及び MetS との間に強い関連性が存在する可能性が示唆された。

#### D. 考察

今年度は、昨年度に引き続き、検診者数をさらに確保するとともに、収集した口腔内健康項目のデータと、循環器疾患のリスクと考えられている耐糖能障害との関連について検討を行った。検診者の口腔内状況(歯数、咬合支持、CPITN、咀嚼能力関連項目)の傾向については、昨年とほぼ同様の結果であった。これらの歯科項目と、医科的項目の中でも特に耐糖能障害との関連について検討を行ったところ、耐糖能に影響を及ぼす年齢、飲酒、肥満、飲酒状態を調整しても、咬合支持域の減少と耐糖能との間に関連が認められた。しかし、横断調査の結果であるため、この関連がどのような因果関係によるものかは判然としない。また今回の対象者においては、機能歯数が少ない人でもほとんどの人が良好な義歯を装着していたため、結果的に咀嚼能力の指標と耐糖能との間に関連がみられなかったと考えられる。今後は症例数を増やすとともに、栄養摂取状態調査や歯周病細菌検査の結果も踏まえて、検討する必要があると考えている。

また、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。また共分散分析で各因子との相関を見たところ生活習慣、口腔保健意識、生活習慣病間で正の相関が得られ生活習慣の改善とともに口腔保健意識を高めることは生活習慣病予防に有益であることが示唆された。

これらのことより、今後も調査を進め、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、昨年度に引き続き、研究歯科検診を開始して以降約 1000 名分のデータを収集するとともに、循環器疾患発症のリスク因子である耐糖能障害と歯科検診項目との関係について Preliminary な分析を行った。また、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検討を行った。

その結果、耐糖能障害と咬合支持との間に関連があることが明らかとなり、また、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や、口腔保健意識を高めることは生活習慣病予防に有益で

あることが示唆された。

これまでの調査より、歯数の減少や咬合支持の減少など咀嚼にとって重要な組織や形態の変化が、循環器疾患発症のリスクであるそれぞれの生活習慣病に何らかの影響を及ぼしていることを推察し得る知見が得られた。動脈硬化性疾患発症因子となる口腔健康関連項目を解明するためには、今後さらに詳細な咀嚼機能と歯周病関連データの解析結果を加えた分析を行うとともに、これまでのデータをベースラインとした前向きコホート研究へと移行していきたいと考えている。

#### F. 健康危険情報

(総括にまとめて記入)

#### G. 研究発表

##### 1) 論文発表

1. 田中宗雄, 小野高裕: 歯周病細菌の臓器疾患への影響. 日本歯科総合研究機構(編). 健康寿命を延ばす歯科保健医療, 第1版, 医歯薬出版, 2009; p. 112-119.

##### 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. 日本補綴歯科学会第118回学術大会, 2009年6月5日, 京都.
2. 吉牟田陽子, 小野高裕, 加登 聡, 長谷川陽子, 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口腔健康と耐糖能との関係: 吹田研究. 日本咀嚼学会第20回学術大会, 2009年10月3日, 福岡.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況など なし

#### I. 参考文献

- 1) Morita T, Ogawa Y, Takada K, Nishinoue N, Sasaki Y, Motohashi M, Maeno M. Association Between Periodontal Disease and Metabolic Syndrome. J Public Health Dent. 2009 Apr 24.
- 2) Kushiya M, Shimazaki Y, Yamashita Y. Relationship Between Metabolic Syndrome and Periodontal Disease in Japanese Adults. Journal of Periodontology 2009;80:1610-1615.
- 3) Taylor GW, Borgnakke. Periodontal disease: associations with diabetes, glycemic control and complications. Oral Diseases 2009;14:191-203
- 4) Shimazaki Y, Saito T, Yonemoto K, Kiyohara Y, Iida M, Yamashita Y. Relationship of metabolic syndrome to periodontal disease in Japanese women: the Hisayama Study. J Dent Res. 2007 Mar;86(3):271-275.
- 5) Holmlund A, Hulthe J, Lind L. Tooth Loss is Related to the Presence of Metabolic Syndrome and Inflammation in Elderly Subjects: A Prospective Study of the Vasculature in Uppsala Seniors (PIVUS). Oral Health Prev Dent. 2007;5(2):125-30.
- 6) 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 2002;106(25):31-43.

図 1

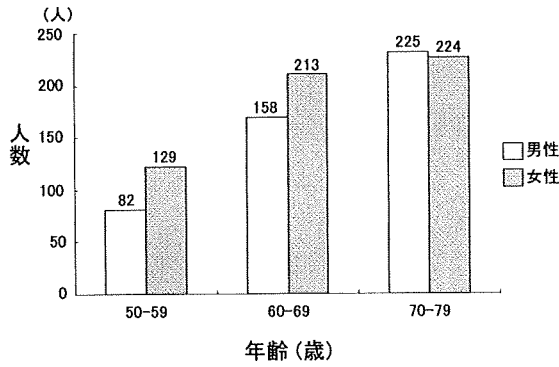


図 4

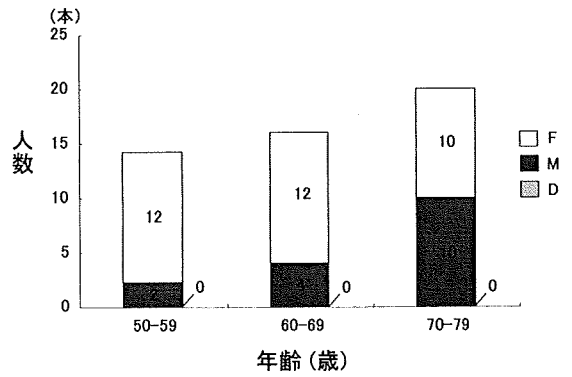


図 2

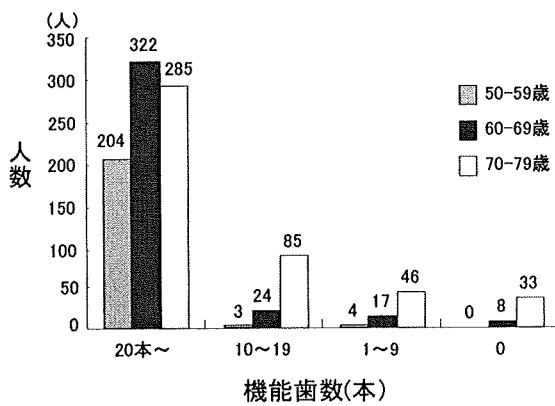


図 5

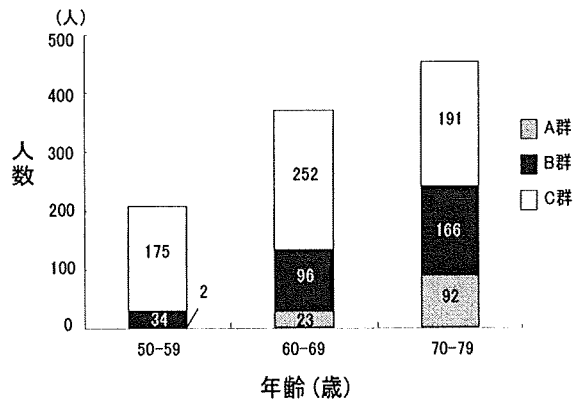


図 3

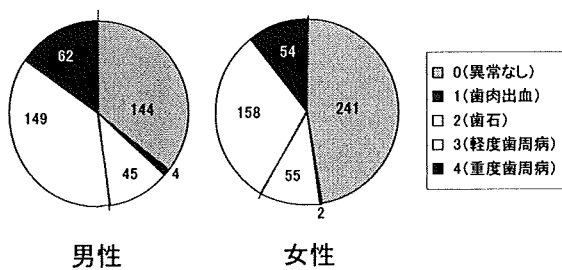


図 6

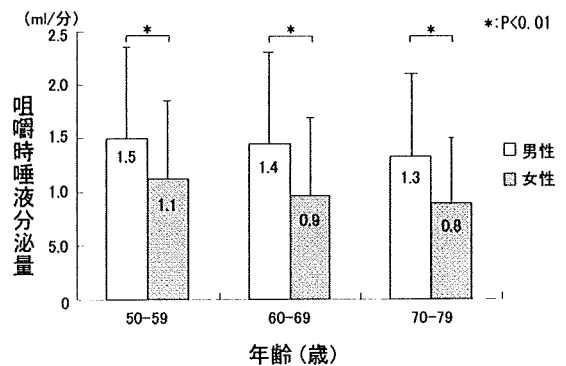


図 7

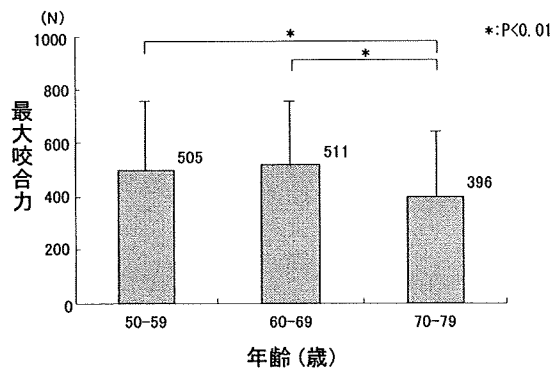


図 9

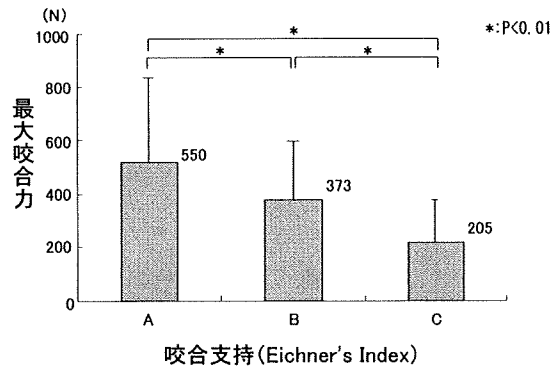


図 8

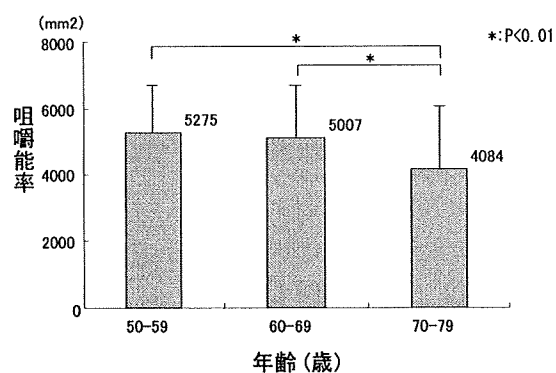


図 10

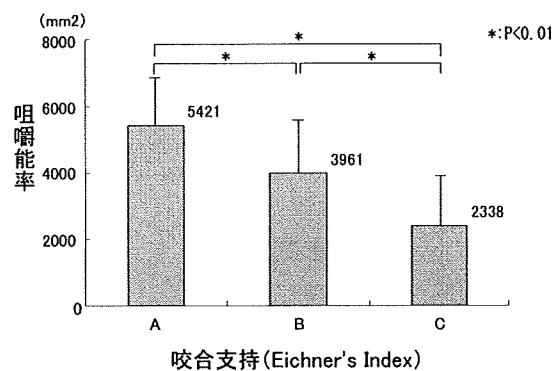


図 11

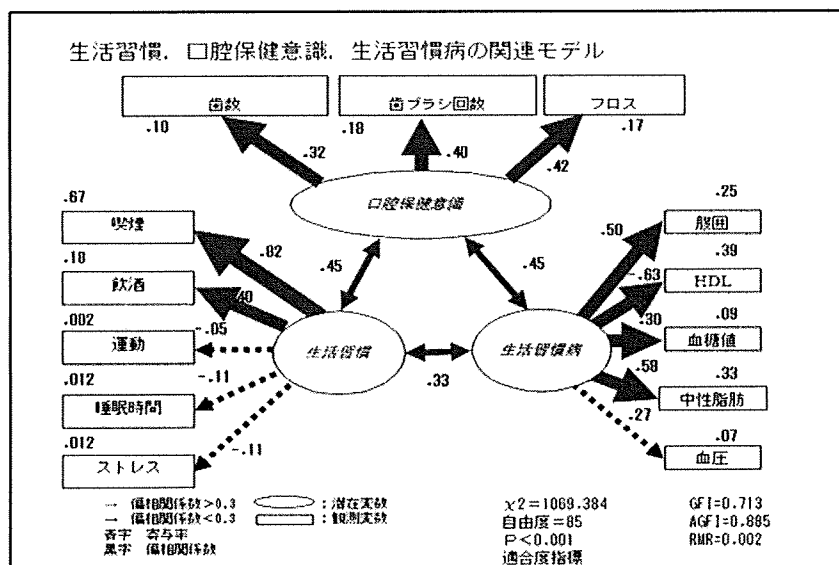


表 1

メタボリックシンドロームの診断基準 (Adult Treatment Panel III)	
腹囲	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

\*腹囲はアジア診断基準に従う

表 2

歯科検診結果			
	正常群 (n=181)	障害群 (n=160)	P値 (年齢調整済)
DMF歯数	16.6±6.8	18.2±7.0	0.413
機能歯数	24.5±6.6	21.5±8.5	0.030
Eichner B+C群 (%)	29.3	51.2	0.014
歯周ポケットあり (%)	53.2	55.6	0.844
唾液潜血あり (%)	37.0	31.9	0.420
唾液分泌速度 (ml/分)	1.11±0.79	1.36±1.13	0.013
咬合力 (N)	441±230	481±261	0.061
咀嚼能率 (mm <sup>2</sup> )	4650 ±1822	4394±1845	0.793

表 3

耐糖能に影響を及ぼす歯科検診項目 (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値
DMF歯数	1.021	0.986-1.057	0.249
機能歯数	0.974	0.943-1.006	0.115
Eichner B+C群 (%)	1.656	1.011-2.715	0.045
歯周ポケットあり (%)	0.792	0.490-1.282	0.343
唾液潜血あり (%)	0.822	0.502-1.345	0.435
唾液分泌速度 (ml/分)	1.292	0.994-1.680	0.056
咬合力 (N)	1.001	1.000-1.002	0.228
咀嚼能率 (mm <sup>2</sup> )	1.000	1.000-1.000	0.556

年齢、既往歴、飲酒の有無を調整



表 4

各項目の平均値及び標準偏差			
	総人数 (n=3503) Mean±SD	男性 (n=1588) Mean±SD	女性 (n=1915) Mean±SD
年齢	68.6±9.7	69.7±9.6	67.8±9.6
腹囲 (cm)	83.9±9.1	85.5±8.3	82.6±9.5
拡張期血圧 (mmHg)	75.6±10.8	77.9±10.6	73.7±10.6
収縮期血圧 (mmHg)	124.2±18.6	126.3±18.2	122.5±18.8
総コレステロール (mg/dL)	205.5±32.2	194.8±30.5	214.3±30.9
HDLコレステロール (mg/dL)	59.3±15.3	54.2±14.5	63.5±14.6
LDLコレステロール (mg/dL)	125.2±29.3	117.7±28.0	131.4±28.8
血糖値 (mg/dL)	101.7±20.4	105.8±23.4	98.2±16.7
中性脂肪 (mg/dL)	104.8±58.5	104.0±67.8	97.1±48.3

表 5

歯数20本以上群, 20本未満群におけるメタボリックシンドローム構成因子 およびメタボリックシンドロームとの比較及びオッズ比				
メタボリックシンドローム 構成因子		歯数 ≥20(n=2038)	歯数 <20(n=1465)	調整済みオッズ 比(95%CI)
		n (%)		
血圧(mmHg)	拡張期<130 and 収縮期<85	1321(64.8)	818(55.8)	1
	拡張期≥130 or 収縮期≥85	717(35.2)	647(44.2)	1.1(1.0-1.3)
血糖値(mg/dL)	<110	1750(85.9)	1164(79.5)	1
	≥110	288(14.1)	301(20.5)	1.6(1.3-2.0) <sup>†</sup>
HDLコレステロール (mg/dL)	男性 ≥40 女性 ≥50	1779(87.3)	1214(82.9)	1
	男性 <40 女性 <50	256(12.7)	251(17.1)	1.3(1.1-1.7) <sup>†</sup>
中性脂肪 (mg/dL)	<150	1734(85.1)	1225(83.6)	1
	≥150	304(14.9)	240(16.4)	1.3(1.1-1.6) <sup>†</sup>
腹囲 (cm)	男性 <90 女性 <80	1097(53.8)	799(54.5)	1
	男性 ≥90 女性 ≥80	941(46.2)	666(45.5)	1.0(0.9-1.2)
メタボリックシンドローム	(-)	1895(78.3)	1099(75.0)	1
	(+)	443(21.7)	366(25.0)	1.2(1.0-1.5) <sup>†</sup>

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）  
研究分担報告書

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  
～活性化NK細胞、体力および血液生化学データとの関係～

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 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  
吉武裕 鹿屋体育大学・教授  
西牟田守 千葉県立衛生短期大学・教授  
島田美恵子 千葉県立衛生短期大学・教授  
葭原明弘 新潟大学大学院・准教授  
宮崎秀夫 新潟大学大学院・教授

要約：平成20年度の検討において、両足の脚伸展力と握力のような体力がNK細胞の活性化に関連性があることが明らかとなった。そこで、このような関係がどのようなメカニズムにおいて、起こっているのか検討を行うために、血液中の総蛋白質、アルブミン、尿酸、尿酸窒素、クレアチニンなどの生化学データを利用して、高活性および低活性NK細胞との関連性および体力との関連性を併せて検討を行った。その結果、血清マグネシウム濃度が高活性および低活性NK細胞および体力と有意に相関することが明らかとなった。血清マグネシウムの低下が、免疫系細胞の活性化に繋がるという報告もなされていることから、体力の維持がマグネシウムの量の調節に関わり、結果的にそれが免疫系細胞にも何らかの影響を与えている可能性が考えられた。体力の低下した高齢者は免疫力も低下し、さらに正常な口腔微生物叢が破壊され日和見菌感染が増え、それらの理由から誤嚥性肺炎のリスクが高まっている。本研究の成果を利用して、体力の低下した高齢者、特に要介護高齢者の高活性NK細胞を維持するための手段を今後開発していく必要である。

目的：

体力が低下した高齢者、特に要介護高齢者は特に全身的な障害、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。本厚生労働科学研究により、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ることが明らかにされた。これらの成果を利用して、要介護高齢者の誤嚥性肺炎

のリスクを軽減するための対策を検討する必要がある。

平成 20 年度の検討において、両足の脚伸展力および脚伸展力/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。これは、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。

体力のある高齢者は、日々筋肉を使う機会が多いと考えられ、それが自然免疫系の NK 細胞にどのような影響を与えているのかを明らかにすることは必要である。平成 21 年度は、このメカニズムを明らかにすることを目的として、血液生化学データを利用して、高活性および低活性 NK 細胞との相関性および体力との相関性を併せて検討する。さらにそれらの結果を利用して、体力の低下した高齢者、特に要介護高齢者の誤嚥性肺炎リスクを軽減させるための手段の考察も行う。

研究期間：平成 21 年 4 月 1 日から平成 22 年 3 月 31 日まで

対象：

平成 19 および 20 年度新潟市コホート調査参加の 80 歳自立高齢者 253 名、計 253 名（男性 131、女性 92 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 x 10<sup>5</sup> をcyochrome標識抗CD56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。CD56<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>細胞（NK細胞）、CD56<sup>+</sup>CD16<sup>high</sup>（高活性NK細胞）、CD56<sup>+</sup>CD16<sup>med</sup>（低活性NK細胞）にゲートをかけ、総リンパ球およびNK細胞中の割合を判定する。

#### 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）、ステップング（俊敏性）の測定を行った。

#### 3) 血液生化学データ

血清中の総蛋白質、アルブミン、尿酸、尿酸窒素、クレアチニン、ナトリウム、クロール、カリウム、カルシウム、無機リン、マグネシウム、鉄、中性脂肪、HDL コレステロール、LDL コレステロール、総ビリルビン、アルカリフォスファターゼ、GOT、GPT、総コレステロール、 $\gamma$ GTP、総鉄結合能、チモール混濁試験、IgG、IgM、IgA、ヘモグロビン A1C

結果：

1) 血液生化学データと活性化 NK 細胞との相関性（男女混合）：男女含めた被験者において、リンパ球中の CD56<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup> 細胞（NK 細胞）比率と尿酸値との間に有意な正の相関関係(0.134,  $p=0.033$ ) が認められた (Table 1)。また、ナトリウムおよびカルシウムにも有意な負

の相関関係 (-0.138 および -0.133,  $p=0,028$  および  $0,033$ ) が認められた。しかし、他の因子との有意な相関関係は認められなかった。リンパ球中の CD56<sup>+</sup>CD16<sup>high</sup> (高活性 NK 細胞) 比率との有意な相関関係を有する因子は、認められなかった。しかし、他の因子との有意な相関関係は認められなかった。一方、NK 細胞中の CD56<sup>+</sup>CD16<sup>high</sup> (高活性 NK 細胞) 比率は、カルシウムと有意な正の相関関係 ( $0.133$ ,  $p=0,034$ )、マグネシウムと負の相関関係 (-0.131,  $p=0,037$ ) が認められた。しかし、他の因子との有意な相関関係は認められなかった。リンパ球中の CD56<sup>+</sup>CD16<sup>med</sup> (低活性 NK 細胞) 比率は、尿酸値とマグネシウムにおいて正の相関関係 ( $0.169$  と  $0.148$ ,  $p=0,007$  と  $0.018$ ) が認められた。カルシウムと無機リンとは負の相関関係 (-0.170 と -0.138,  $p=0,007$  と  $0.028$ ) が認められた。しかし、他の因子との有意な相関関係は認められなかった。NK 細胞中の CD56<sup>+</sup>CD16<sup>med</sup> (低活性 NK 細胞) 比率は、マグネシウムのみ有意な正の相関関係 ( $0.145$ ,  $p=0,021$ ) が認められた。しかし、他の因子との有意な相関関係は認められなかった。CD56<sup>+</sup>CD16<sup>high</sup> (高活性 NK 細胞) と CD56<sup>+</sup>CD16<sup>med</sup> (低活性 NK 細胞) との ratio は、ナトリウムとマグネシウムのみ有意な負の相関関係 (-0.181 と -0.149,  $p=0,004$  と  $0.017$ ) が認められた。しかし、他の因子との有意な相関関係は認められなかった。

- 2) 血液生化学データと活性化 NK 細胞との相関性 (男性のみ): 男性の被験者において、リンパ球中の CD56<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>細胞 (NK 細胞) 比率は他の因子との有意な

相関関係が認められなかった (Table 2)。リンパ球中の CD56<sup>+</sup>CD16<sup>high</sup> (高活性 NK 細胞) 比率との有意な相関関係を有する因子は、ナトリウムのみ認められた (-0.177,  $p=0,043$ )。しかし、他の因子との有意な相関関係は認められなかった。NK 細胞中の CD56<sup>+</sup>CD16<sup>high</sup> (高活性 NK 細胞) 比率、リンパ球中の CD56<sup>+</sup>CD16<sup>med</sup> (低活性 NK 細胞) 比率、NK 細胞中の CD56<sup>+</sup>CD16<sup>med</sup> (低活性 NK 細胞) 比率、CD56<sup>+</sup>CD16<sup>high</sup> (高活性 NK 細胞) と CD56<sup>+</sup>CD16<sup>med</sup> (低活性 NK 細胞) との ratio、いずれもマグネシウムと有意な相関関係が認められた。しかし、他の因子との有意な相関関係は認められなかった。

- 3) 血液生化学データと活性化 NK 細胞との相関性 (女性のみ): 女性の被験者においても、リンパ球中の CD56<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>細胞 (NK 細胞) 比率は他の因子との有意な相関関係が認められなかった (Table 3)。リンパ球中の CD56<sup>+</sup>CD16<sup>high</sup> (高活性 NK 細胞) 比率との有意な相関関係を有する因子は、鉄のみ認められた (-0.188,  $p=0,038$ )。しかし、他の因子との有意な相関関係は認められなかった。NK 細胞中の CD56<sup>+</sup>CD16<sup>high</sup> (高活性 NK 細胞) 比率においてはマグネシウムと鉄との有意な負の相関関係が認められた。リンパ球中の CD56<sup>+</sup>CD16<sup>med</sup> (低活性 NK 細胞) 比率においては有意な相関関係はいずれの因子においても認められなかった。NK 細胞中の CD56<sup>+</sup>CD16<sup>med</sup> (低活性 NK 細胞) 比率においては、マグネシウムと鉄に有意な正の相関関係が認められた。CD56<sup>+</sup>CD16<sup>high</sup> (高活性 NK 細胞) と CD56<sup>+</sup>CD16<sup>med</sup> (低活性 NK 細胞) との ratio においては、鉄において有意な