

養疫学においては実際に特定の食事を取っている人に、特定の疾患や健康への障害が生じている状況を観察、検討するのである。栄養問題と健康問題の関連を見だし、その関係について仮説を立てる土台となる。

2◎分析疫学

人の集団の観察に基づいて疾病や健康問題と、その原因と推定される因子との関連についての仮説の検定を行う。ある健康問題が特定の栄養摂取状況に起因しているとの仮説を立て、その仮説が正しいか否かの判定を行うのである。実際には次のような方法が用いられる。

①横断的研究

多くの人を集めて健康問題とその起因となる因子についての調査を、全体をまとめて一度に行う。健康問題の原因となると推定される因子の有無で健康問題の発生率に差があるかどうか、あるいは健康問題がない群とある群で原因になると考えられる因子に差があるかどうか、などの方法で検討される。

野菜の摂取量と高脂血症とのあいだの関連の検討では、1つの集団に対して、血液検査と栄養調査を行い、血清コレステロール値と野菜摂取量を調べる。野菜の摂取量の多い者で血清コレステロール値が低くなっているか、逆に血清コレステロール値が高い者では野菜の摂取量が少ないかどうかをみるという方法である。

②症例対照研究

問題となる疾病や健康障害がある人たち（症例、ケース）とない人たち（対照、コントロール）をそれぞれ集めて、仮説を立てた要因に差があるかどうかを検討する。Chapter 2 で学んだように公衆栄養プログラムの評価にも応用される。

高脂血症と野菜の摂取量の例では、高脂血症の症例グループの1人が、45歳の男性であった場合、血清脂質に異常のない人たちから、45歳の男性1人を無作為に選ぶ。同様にして症例全員に対して、それぞれ健常者を無作為に選ぶ。こうして選ばれた健常者群と症例群で栄養調査を行い、その結果から両者のあいだに野菜の摂取量に差がないかどうかを検討する。しかし、すでに高脂血症と診断されている人たちは、医師もしくは管理栄養士・栄養士から栄養指導を受けている可能性があり、高脂血症の人たちが野菜を多く取るようにしている場合、正しい結果が得られないこともある。あるいは亜鉛摂取量と味覚障害のあいだに関連性が認められた場合、亜鉛欠乏が味覚障害を引き起こしたとも考えられるが、味覚障害があつて食事がおいしく食べられず亜鉛欠乏となった可能性もある。

③コホート研究

多くの人を集めて一度に調査を行う研究方法を横断的方法といい、それに対して同じ集団を定期的に繰り返し追跡調査する研究方法を縦断的方法という。一度に調査を行う横断的調査では短期間に実施でき簡便であるが、上記の亜鉛欠乏と味覚障害の例のように時間的変化が不明で、栄養問題から健康問題が生じたのか、栄養上の問題が健康障害を引き起こしたのか判定できない欠点がある。時間

症例対照研究 (case-control study)

症例群と非症例群 (対照) のあいだの比較を行い、疾病の原因と考えられるものに差があるかどうかを観察する研究方法。

コホート研究

一定集団を時間を追って追跡し、疾病の発生などを観察する研究方法。

的因果関係の確認には縦断的研究が欠かせない。縦断的方法を用いた研究方法に Chapter 2 で公衆栄養プログラムの評価方法としても使われるコホート研究がある。コホート研究では、特に発生頻度が低い疾患の場合、何万人もの多数の人たちを長期間追跡しなければならず、莫大な費用がかかることがある。

コホート研究の実際を高脂血症と野菜摂取量の例で考えてみる。

高脂血症のない人たちを集め、食事での野菜摂取量を調査する。数年間たった後に高脂血症の有無を調査し、高脂血症になった人たちとならなかった人たちが、野菜の摂取量に差がなかったかどうかを比較し、野菜摂取量と高脂血症とのあいだの関係を検討する。高脂血症になった人たちが野菜摂取量が少なければ、野菜を多く取らなかったことが高脂血症の要因になった因果関係の存在の可能性が指摘できる。しかし、追跡期間中に統計的解析が可能で、十分な数の高脂血症患者が得られなければならず、長期にわたって多数の人たちを追跡する必要がある。

3◎実験疫学

分析疫学では集団に対して積極的な働きかけをせず、単に観察することで因果関係の検証を行うものであった。これに対して対象集団に何らかの実験的操作を行って、その結果をみるという方法を実験疫学という。集団に対する操作を介入といい、これを用いた研究方法が介入研究である。介入研究は時間を追って変化をみるものであり、縦断的研究の1つである。介入前後の比較は公衆栄養プログラムの評価にも有用である。

栄養疫学では因果関係を正しく判断するためには、横断的研究に加えて縦断的研究を行うことが欠かせない。しかし、わが国では予算や人材などの点での制約が多く、縦断的研究はなかなか実施できないのが現実である。

3 系統誤差とバイアス

測定結果に誤差は必ず伴うが、その誤差に偏りがなければ、測定回数を増やしたり、対象者数を増やせば、より正確な結果が得られる。これが偶然誤差である。偶然誤差は真の値に対してプラスとマイナスの両方に生じ、測定回数が多くなるほど真の値に近くなる [図 3-3]。

一方、系統誤差は、一定の方向に偏りのある誤差である。たとえば食事調査を行う場合に肥満者では食事の摂取量を少なく記載する傾向がある。つまり、肥満者では栄養素摂取量が少なく評価されてしまう可能性がある。あるいは24時間思い出し法での栄養調査では、高齢になると記憶力が低下するために、摂取した食品を完全には思い出せず、食事の摂取量が少なく評価されてしまう。このように結果を系統的にゆがめてしまい、偏った結果が出てしまうことが往々にしてある。この偏りをバイアスという。

会社での健康診断のデータを用いる場合、対象者の大多数は健康な労働者であり、一般住民に比べて健康問題は少ない。また、会社での調査では、調査結果が

介入研究
集団に対して積極的な働きかけをし、その結果を観察する研究方法。

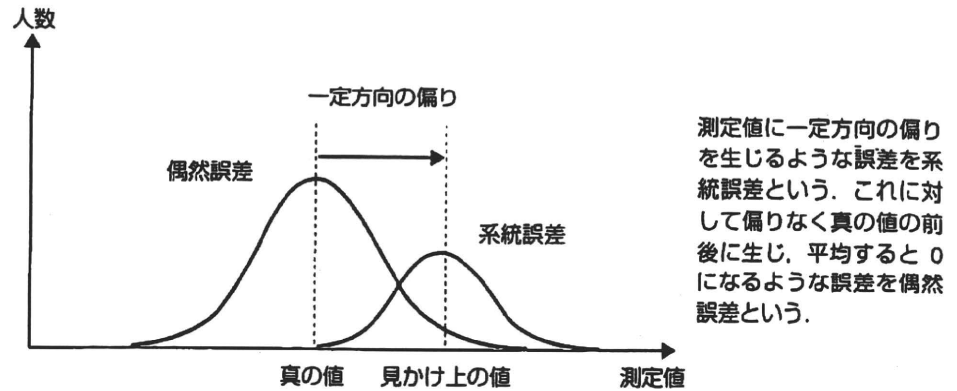


図 3-3 偶然誤差と系統誤差

査定評価に使われるかもしれないと考えて対象者が喫煙やアルコール多飲などの生活習慣を正確に申告しないこともある。つまり会社員のデータを用いた場合には、一般人口とはかけ離れた結果が得られる可能性がある。人間ドックのデータでは、受診者は高額な費用を支払うことのできる人に限られ、社会的な階級や教育水準が高い人が多くなってしまふ。これらの例のように、対象者を選ぶ際に生じるバイアスを選択バイアス（セレクション・バイアス）という。たとえば、地域に住む人たちの特性をみようとした場合、実際に観察する集団が、本来目的とする集団、母集団の正しい代表ではなく、特定の傾向、特性、方向性をもった集団であるときに生じる。

症例対照研究では、一般に病気に罹患した群では、自分の病気のことであり、病気に関連する可能性のある過去の食事のことなどを注意深く思い出してくれることが多い。一方、病気に罹患していない対照群では症例群に比べて十分な聞き取りがなされていないことが往々にしてある。これを“思い出しバイアス(リコール・バイアス)”という。

4 交絡

解析を行う際に、注目している因子のほかに、研究結果を大きく左右しかねないような、表には現れてこない別の要因・因子が、結果に大きな影響を与えている場合がある。これを交絡という、交絡の引き起こす因子を交絡因子という。

1 ○関連がないのにあるようにみえてしまう場合の例

図 3-4 は、身長と血圧の関係を示した模式図である。横軸は身長、縦軸は血圧であり、身長が低いほど血圧が高くなっていることがわかる。しかし、身長が低く、血圧が高い人たちはほとんどが高齢者であり、一方、身長が高く、血圧が低い人たちはほとんどが若い人たちである。若い人に比べると高齢者では身長が低く、血圧が高いためである。高齢者だけ、あるいは若者だけでは身長と血圧のあいだにまったく関係がなくても、両者を一緒にしてしまうと見かけ上、身長が

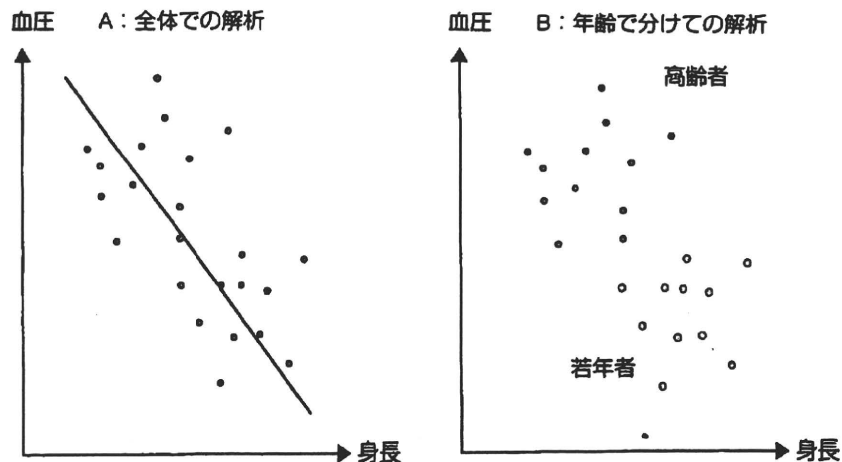


図 3-4 交絡により関連がないのにあるようにみえてしまう場合の例

身長と血圧の関係を示した模式図である。全体の解析では身長が低いほど血圧が高くなっている。年齢で分けた解析では、身長が低く、血圧が高い人たちはほとんどが高齢者であり、一方身長が高く、血圧が低い人たちはほとんどが若い人たちである。若い人に比べると高齢者では身長が低く、血圧が高いためである。高齢者だけ、あるいは若者だけでは身長と血圧のあいだにまったく関係がなくても、両者を一緒にしてしまうとみかけ上、身長が低いほど血圧が高くなるという結果が得られてしまう。

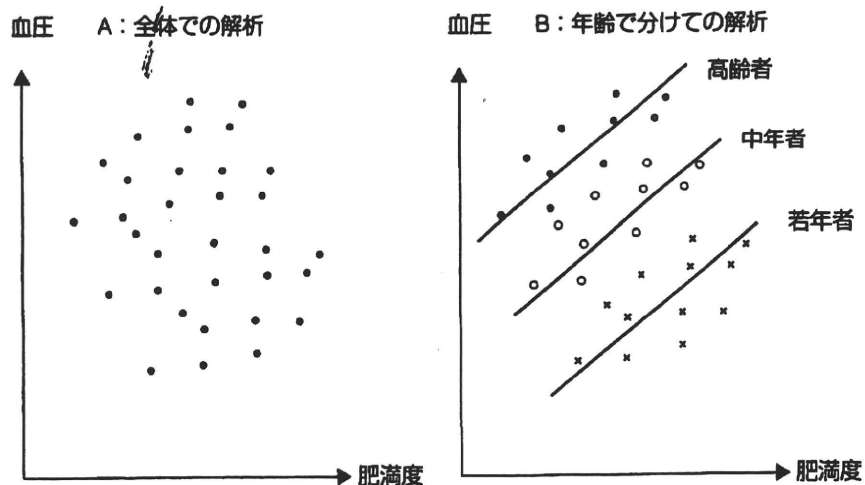


図 3-5 交絡により関連があるのにないようみえてしまう場合の例

グラフは肥満と血圧の関係を示している。Aに示したような全体の解析では両者のあいだに関係がなさそうに見える。しかし、Bのように高齢群、中年群、若年群と年齢別に検討してみると、今度ははっきりとした関係がみえてくる。

低いほど血圧が高くなるという結果が得られてしまう。

2◎関連があるのにないようみえてしまう場合

図 3-5 は肥満と血圧との関係を示している。肥満になるほど血圧が高くなることが多くの研究で示されているにもかかわらず、ここでは両者のあいだには関係がないように見える。しかし、高齢群、中年群、若年群と年齢別に検討してみると、今度ははっきりとした関係がみえてくる。

関連を検討したい2つの変数に共通し影響を与えるような因子、これが交絡要

因である。上記の例では交絡因子は年齢である。実際の研究では関連がないのにあるようにみえてしまう場合について、特に注意が必要である。年齢や性別は最も重要な交絡因子であるが、栄養疫学では食事摂取と病気、健康問題についてだけデータを集めれば、それでいいというわけではない。喫煙や飲酒、運動、体格、教育歴、社会的地位など、多くの生活習慣や背景因子についての調査が必要である。交絡因子を見つけ出すためには、解析したい変数に関連するできるだけ多くの要因を調査し、検討を行う必要がある。

3◎交絡を除く方法

交絡を除くにはどのようにしたらいいのか。以下のような方法が一般に行われている。

①層別化

性別に分けて検討する、年齢で分けて検討するなど、対象を層別化し、層別化された群ごとに検討を行う方法がある。しかし、細かく層別化するほど、各群の人数は少なくなってしまい、解析ができなくなることもある。

②標準化

残差法などを用いて、データを標準化する方法である。

③多変量解析

多数の交絡因子を同時に調整する統計的解析方法であり、数多くの手法が開発されているが、高度な統計学的知識が要求される。

図3-6のケース1のようにAとCに関連する要因を考慮しなくてもいい場合もあるが、実際にはまれである。ケース2のように交絡があって実際には関連がないのにあるようにみえたり、逆に関連があるのにないようみえたりする。ケース3はAとCのあいだに直接の関連とBを介する間接の関連が併存する場合である。Bを調整すると、AとCとのあいだでのBを介さない直接の作用だけを評価できる。たとえばAは飲酒量、Bは食塩摂取量、Cは血圧とする。お酒を飲むと、そのつまみとして塩からい食品を取りがちになり、食塩摂取量が増えて

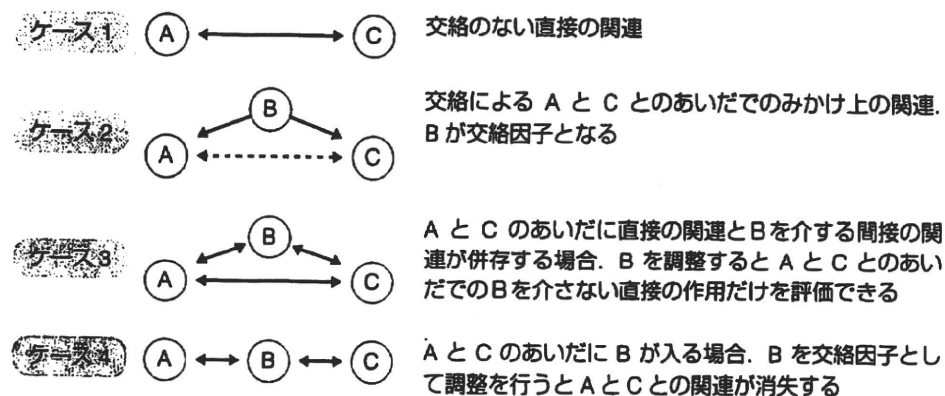


図3-6 交絡因子と調整

血圧が上がる。食塩摂取量を調整することにより、お酒を飲んでも食塩摂取量が増えないように気をつけていた場合にも血圧が上がってしまうかどうかを検討することができる。

標準化や多変量解析による調整を行う場合には、必要以上の調整を行って、本来あるべき関連が消えてしまうオーバーアジャストメントにも注意しなければならない。ケース4は、AとCのあいだにBが入る場合である。Bを交絡因子として調整を行うとAとCとの関連が消失する。高血圧症の人たちに減塩指導を行った場合、血圧の低下は減塩指導を行った回数に比例する結果が得られたとしよう。減塩指導を行う回数が増えるほど食塩摂取量は低下する。食塩摂取量で調整すると、減塩指導の回数と血圧低下との関連がなくなってしまう。減塩指導の回数を増やしても、血圧低下には影響はないという誤った結論が出てしまうことになる。

オーバーアジャストメント調整を行うことで、関連が消えてしまい、誤った結論を出してしまうこと。

6. 疫学の指標

疫学研究ではさまざまな指標が使用されるが、栄養疫学では疾病の頻度、死亡や生存にかかわる指標と、それらに影響を与える食事、栄養などの曝露要因の効果に関する指標がとくに重要である。有病率と罹患率、オッズ比と相対危険など、間違えやすい指標もあり注意が必要である。

1 疾病の頻度、死亡や生存にかかわる指標

1○有病率

ある時点で、ある観察集団人口に対する、ある特定の疾病をもっている患者全員の数の割合をいう。横断的な調査でも得られる疾病に関する指標である。

2○罹患率

観察期間中に、ある特定の疾患を新たに発症した患者数を、観察集団の人数(人)と観察期間(年)とをかけて求めた人年(person-year)で割って求める。1人の人を1年間観察した場合が1人年となる。観察対象人口が十分に大きい場合は、1年間を観察期間として、その中間時点での人口で発症患者数を割って1年間の罹患率を求めることもできる。慢性に経過する疾患では罹患率は低くても有病率は高くなる。逆に急性疾患では、罹患率は高いが有病率は低い。同じ疾患への再発も含んで求めることもある。罹患率を求めるには縦断的な観察が必要である。

3○累積罹患(率)

観察対象集団の観察開始時人口を分母にして、一定期間の観察期間中に新たに発生した疾患発症数を分子として求めた割合を、累積罹患もしくは累積罹患率という。

有病率と罹患率

ある特定の時点での特定の疾患をもつ患者数の割合が有病率であり、特定の期間中に新たに発生した患者数の割合が罹患率である。

4 ○死亡率

観察対象人口を分母にした一定期間内における死亡数の割合。死亡率は一般に年齢により高くなるので、集団の年齢構成によって死亡率は左右される。このため年齢で標準化して用いられることが多い。致命率が高い疾患では罹患率に近い値となる。逆に致命率が低い疾患や慢性疾患では、罹患率と大きくかけ離れた値となる。

5 ○致命率

対象とする疾患に罹患した者に対する、その疾患による死亡者の割合。急性疾患では重篤度を示す指標となる。慢性疾患では発症後、長期間を経て死亡に至るのであり、期間を1年、5年などと示して用いられることがある。

6 ○生存率

観察対象集団のうち、一定の観察期間後に、なお生存している人の割合。1から累積罹患（率）を引いた値と等しい。

2 曝露要因の効果に関する指標

1 ○相対危険

曝露者の疾患罹患リスクを非曝露者の疾患罹患リスクで割って求めた比率。リスク比 (risk ratio) と同義である。たとえば、食塩を1日15g以上取っていた者を曝露者、15g未満だった者を非曝露者として、5年後の高血圧発症者を罹患患者、発症しなかった者を非罹患患者などとする。図3-7の例では、曝露者での疾患罹患患者 a 人、疾患非罹患患者 c 人、非曝露者での疾患罹患患者 b 人、疾患非罹患患者 d 人とした場合に、曝露者の疾患罹患リスク P_1 は $a / (a+c)$ 、非曝露者の疾患罹患リスク P_2 は $b / (b+d)$ であり、相対危険は P_1 / P_2 すなわち $[a / (a+c)] / [b / (b+d)]$ で求められる。

相対危険とオッズ比
観察対象数が十分に大きく、事象の起きる確率が低い場合には、相対危険とオッズ比は近い値となる。

	曝露	非曝露
疾患	a	b
非疾患	c	d

曝露者での疾患罹患患者 a 人、疾患非罹患患者 c 人
非曝露者での疾患罹患患者 b 人、疾患非罹患患者 d 人
であるときの相対危険、寄与危険、オッズ比の計算方法

- 曝露者の疾患罹患リスク $P_1 = a / (a+c)$
- 非曝露者の疾患罹患リスク $P_2 = b / (b+d)$
- 相対危険 $P_1 / P_2 = [a / (a+c)] / [b / (b+d)]$
- 寄与危険 $P_1 - P_2 = a / (a+c) - b / (b+d)$
- 曝露者の疾患罹患オッズ $P_1 / (1 - P_1) = [a / (a+c)] / [c / (a+c)] = a / c$
- 非曝露者の疾患罹患オッズ $P_2 / (1 - P_2) = [b / (b+d)] / [d / (b+d)] = b / d$
- オッズ比 $[P_1 / (1 - P_1)] / [P_2 / (1 - P_2)] = (a/c) / (b/d) = ad/bc$
- 疾患罹患者の曝露オッズ $[a / (a+b)] / [b / (a+b)] = a / b$
- 疾患非罹患者の曝露オッズ $[c / (c+d)] / [d / (c+d)] = c / d$
- オッズ比 $(a/b) / (c/d) = ad/bc$

図 3-7 相対危険、寄与危険、オッズ比の計算方法

2○寄与危険

曝露群からの発生率と、非曝露群からの発生率の差。人口100人、1千人、1万人あたりなどの発生数の差で示されることが多い。図3-7の例では、曝露者の疾患罹患リスク P_1 から、非曝露者の疾患罹患リスク P_2 を引いた値、すなわち $a/(a+c) - b/(b+d)$ で求められる。

3○オッズ比

オッズはある事象が起きる率 (p) を起きない率 ($1 - p$) で割って求めた割合。オッズ比は曝露群での疾患発生オッズを非曝露群の患者発生オッズで割って求めた値である。まれな疾患では相対リスクに近似する。疾患群での曝露オッズを非疾患群の曝露オッズで割って求めた値という定義もできる。非疾患群に比べて曝露されている率が何倍高いかを示す。図3-7の例では曝露者の疾患罹患オッズは $P_1/(1 - P_1)$ であり、これは a/c と等しい。非曝露者の疾患罹患オッズは $P_2/(1 - P_2)$ であり、これは b/d と等しい。オッズ比は $(a/c) / (b/d)$ すなわち ad/bc となる。疾患罹患者の曝露オッズと、疾患非罹患者の曝露オッズの比率としてオッズ比を求めても、 ad/bc となることが確認できる。



【編著者】

沖増 哲 県立広島女子大学名誉教授
 前大道 教子 県立広島大学人間文化学部准教授
 松原 知子 広島文教女子大学人間科学部教授

【著者】(五十音順)

小田 光子 比治山大学短期大学部教授
 加島 浩子 広島市中区役所厚生部健康長寿課主任技師
 岸田 典子 県立広島女子大学名誉教授
 佐久間 章子 安田女子大学家政学部准教授
 下方 浩史 国立長寿医療センター研究所疫学研究部長
 竹内 育子 広島市教育委員会学校教育部企画課食育担当課長
 竹田 範子 広島文教女子大学人間科学部教授
 森脇 弘子 県立広島大学人間文化学部助教
 八木 佐和子 広島文化学園短期大学名誉教授
 力丸 徹 国際協力機構国際協力専門員

ウエルネス 公衆栄養学 第8版

ISBN978-4-263-70576-6

1996年4月10日 第1版第1刷発行
 1998年1月20日 第2版第1刷発行
 2001年2月10日 第3版第1刷発行
 2003年1月20日 第4版第1刷発行
 2004年1月20日 第5版第1刷発行
 2005年3月20日 第6版第1刷発行
 2007年4月10日 第7版第1刷発行
 2010年3月10日 第8版第1刷発行

編著者 沖増 哲
 前大道 教子
 松原 知子
 発行者 大畑 秀穂

発行所 医歯薬出版株式会社

〒113-8612 東京都文京区本駒込 1-7-10
 TEL. (03) 5395-7626 (編集)・7616 (販売)
 FAX. (03) 5395-7624 (編集)・8563 (販売)
<http://www.ishiyaku.co.jp/>
 郵便振替番号 00190-5-13816

乱丁・落丁の際はお取り替えます

印刷・永和印刷/製本・皆川製本所

© Ishiyaku Publishers, Inc., 1996, 2010. Printed in Japan

本書の複製権・翻訳権・上映権・譲渡権・貸与権・公衆送信権(送信可能化権を含む)は、医歯薬出版(株)が保有します。

<(社)出版者著作権管理機構 委託出版物>

本書の無断複写は、著作権法上での例外を除き禁じられています。複写される場合は、そのつど事前に(社)出版者著作権管理機構(電話 03-3513-6969, FAX 03-3513-6979, e-mail: info@jcopy.or.jp)の許諾を得てください。

高齢者の口腔・歯科疾患と免疫能

国立長寿医療センター研究所口腔疾患研究部 部長
松下 健二



はじめに

高齢者は慢性疾患の罹患率が極めて高く、また複数の疾患を罹患しやすいといった特徴を有している。また、同じ疾患においても高齢者では成人と異なった症状を呈することも多い。加えて、生体防御力が低下しており、疾患が治りにくいといった特徴がある。口腔領域においても高齢者においては慢性疾患が多発する傾向があり、高齢者に特有の症状を呈する場合も少なくない。高齢者では感染症が増加し、特に誤嚥性などの肺炎による死者が多くなるが、その原因の1つとして加齢に伴う免疫機能の低下が考えられる。

加齢による免疫系の変化は、高齢者における感染症、自己免疫疾患、ガンの発症の増加

等に深く関与している。免疫系の加齢変化は、骨髄、胸腺、末梢血、あるいは2次リンパ節の種々の細胞、あるいは自然免疫系の様々な因子に影響を及ぼす。老化は、自然免疫系、獲得免疫系どちらの系に対しても影響するが、特に獲得免疫系が影響を受けると考えられる。本稿では、高齢者に特有の口腔疾患と免疫との関連について考察したいと思う。

自然免疫系の加齢変化

自然免疫系は生体防御の第一線として働き、感染防御のための重要な生体システムである。老化は皮膚、肺、消化管などの上皮のバリアー機能の低下を引き起こし、病原体の体内への侵入を容易にする^{1,2)}。自然免疫系で重要な液性因子、例えば interleukin (IL)-6, IL-1

プロフィール

Kenji Matsushita

最終学歴 1993年 鹿児島大学大学院歯学総合研究科修了 主な職歴 1993年 鹿児島大学歯学部歯科保存学第一講座助手 2002年 米国ジョンスホプキンス大学医学部循環器内科リサーチフェロー 2005年 国立長寿医療センター研究所・口腔疾患研究部部長 2005年 北海道大学歯学部、愛知学院大学歯学部、広島大学歯学部の非常勤講師をそれぞれ併任 2006年 九州大学歯学部の非常勤講師を併任 2007年 東北大学大学院歯学連携講座長寿口腔科学講座客員教授を併任 2008年 北海道医療大学歯学部客員教授を併任、中部大学生物機能開発研究所客員研究員を併任 2009年 愛知学院大学歯学部客員教授を併任、鹿児島大学大学院歯学総合研究科客員研究員を併任 現在に至る 専門分野 老年歯学、血管生物学、歯周病学、口腔細菌学、口腔免疫学

β , tumor necrosis factor- α などのサイトカインが高齢者の血清中では上昇していることが報告されている³⁾。また、高齢者は、様々な基礎疾患を有していたり、また細菌の侵襲を受けやすかったりし、それが症状としては現れない炎症反応を持続的に惹起しているため、血中においてそのような炎症マーカーが検出される可能性が考えられる。加齢による自然免疫系の変化をTable 1 にまとめた。好中球は急性炎症期の細菌や真菌感染を防御する重要な細胞である。好中球数については、成人も高齢者も大差がない⁴⁾。

また、高齢者の好中球も十分な走化性を示す。その一方、高齢者の白血球はオプソニン化された細菌の貪食能が劣ること⁵⁾、またFcレセプターを介した活性酸素産生が低下していること⁶⁾などが報告されている。また、マクロファージに関しても、高齢者においては成人に比べて細菌の貪食能や活性酸素産生による殺菌能が低下していることが明らかに

なっている^{7,8)}。樹状細胞に関しては、抗原特異的 T 細胞を活性化するための抗原提示能、具体的には、抗原貪食能やリンパ節へのホーミング能が低下している^{9,10)}。natural killer (NK) 細胞はウイルス感染細胞やがん細胞の排除に働く細胞であるが、高齢者において同細胞の増加が認められる^{11,12)}。しかしながら、その機能は低下しており、感染細胞に対する障害活性やIFN- γ 産生能は高齢者において低下している¹³⁾。

獲得免疫系の加齢変化

獲得免疫は、自然免疫をくぐり抜けてきた病原体や癌細胞等に対する特異免疫を増幅し、効率的にそれらを排除する生体防御機構であるが、老化によってこの機構は大きく変調をきたす。加齢による獲得免疫系の変化を表2 にまとめた。獲得免疫系における重要な細胞である T 細胞は胸腺で産生される。胸腺は加

表1 加齢による自然免疫系の変化

細胞種	増加	減少
好中球		活性酸素産生 貪食能 殺菌能
マクロファージ		活性酸素産生 貪食能
NK 細胞	細胞数	増殖能 IL-2に対する反応性 細胞障害活性
樹状細胞		抗原提示能 ホーミング活性
サイトカイン	血清中のIL-6, IL-1 β , TNF- α	

齢によって萎縮してゆき、40～50歳頃には殆どなくなってしまう¹⁴⁾。その結果、胸腺由来のナイーブT細胞は、劇的に減少してしまう¹⁵⁾。樹状細胞の機能低下と相まって、T細胞の減少は抗原特異的T細胞の増幅が劇的に減少する^{16～18)}。さらに、IL-2産生能等も低下するため、高齢者においては新規の抗原に対する十分な免疫応答が起こりにくくなっている^{19～21)}。さらに、胸腺の萎縮は、調節性T細胞(Tregs)の減少を引き起こす²²⁾。このことは、高齢者に特徴的な現象である炎症の増加や自己免疫疾患の増加と関連しているものと推察される。

抗体産生に重要な細胞であるB細胞も加齢による変化が見受けられる。ナイーブB細胞の減少によって、相対的にメモリー細胞の比率が高い傾向が高齢者にはみられる^{23,24)}。また、CD40やCD27といったB細胞上の共刺激分子の発現低下による抗体産生細胞への分化能の低下²⁵⁾、さらにはIgMからIgG産生

へのスイッチの消失等が起こり²⁶⁾、老化によって体液性免疫応答の低下が起こると考えられる。このような老化による獲得免疫応答の低下あるいは異常が高齢者特有の口腔疾患の発症や病態形成に関わっている可能性が考えられる。

高齢者特有の口腔疾患と免疫

1) 齶蝕

齶蝕は日本国民の殆どが罹患する疾患であるが、高齢者の齶蝕と成人の齶蝕とは様相が異なっている。高齢者においては歯肉の退縮や歯周病の罹患により根面う蝕のリスクが飛躍的に高まる。60歳以上の根面う蝕の罹患率は30歳代のそれの約2倍となっている²⁷⁾。高齢者においては、根面の露出とともに唾液の減少、さらには齶蝕原性細菌に対する免疫応答の低下が相まって根面う蝕が進行しやすくなることがその原因として考えられる。

表2 加齢による獲得免疫系の変化

細胞種	増加	減少
T細胞	メモリー細胞とエフェクター細胞、エフェクター細胞のクローナルな増幅、炎症性サイトカインの産生	ナイーブT細胞数 T細胞レパトア 共刺激分子(CD28、CD27、CD40L等)の発現 調節性T細胞数(Tregs)
B細胞	自己抗体の産生	B前駆細胞数 ナイーブB細胞数 B細胞レパトア 共刺激分子(CD27、CD40等)の発現 IgGへのクラススイッチ

加えて、寝たきりの高齢者においては口腔清掃の不足も重要な要素となる。

2) 歯周病

高齢者においては、歯肉退縮や口腔清掃不良が相まって歯周病に罹患している高齢者が多い。平均寿命の延伸と高齢者の残存歯数の増加によって、日本国の高齢者においては歯周病の罹患率は増加傾向にある。また、糖尿病の合併症でもあり、糖尿病に罹患した高齢者は、重度の歯周病に罹患しているケースが多い^{28,29)}。多くの疫学調査によって、歯周病と糖尿病の相関関係はある程度解明されたが、両者の因果関係を説明するにはまだ十分なエビデンスが蓄積されていないように思われる。糖尿病が歯周病を増悪する機序について、いくつかのことが想定される。その重要なファクターとして高血糖が挙げられる。高血糖は心血管疾患の主要なリスクファクターとして認知されている³⁰⁾が、高血糖は非酵素的に生体のタンパク質を糖化する。これらの糖化最終産物 (AGE: Advanced glycation endproducts) は、マクロファージをはじめとする炎症性細胞を活性化する³¹⁾。AGEによって活性化された炎症性細胞は、動脈硬化巣へ集積し、TNF- α 、IL-6、MCP-1などの炎症性サイトカインや活性酸素を産生し、血管の炎症を増悪して、動脈硬化を進展させる。AGEは、血管内皮細胞における一酸化窒素 (NO) の産生を傷害し、血管内皮機能を低下させ、大小血管の循環障害を引き起こす³²⁾。また、糖尿病患者の歯周組織にはAGEが沈着していることが報告されている³³⁾。したがって、AGEによる動脈硬化の進展機序と同様にAGEによる全身性の炎症惹起と細小動脈を含む血管機能の障害によって、歯周組織の炎症の増悪

と創傷治癒の遅延が起こっている可能性が考えられる (図1)。

また、歯周病が糖尿病を増悪する可能性も考えられる。歯周病は、歯周局所の感染症であり、歯周病病原細菌とそれに対する生体応答が全身に波及し糖尿病を増悪する可能性がある。歯周ポケットに形成される細菌性バイオフィームは歯周局所に炎症反応を惹起し、歯周炎を引き起こす。その際、歯周局所には、炎症性サイトカインをはじめとする生理活性物質が多量に産生されるが、それは血行性に全身伝搬される。特にTNF- α はその受容体を介して骨格筋細胞や脂肪細胞による等の取り込みを抑制し、インシュリン抵抗性を付与する³⁴⁾。また、慢性の歯周炎患者においては、菌血症が頻繁に起こっていることが報告され

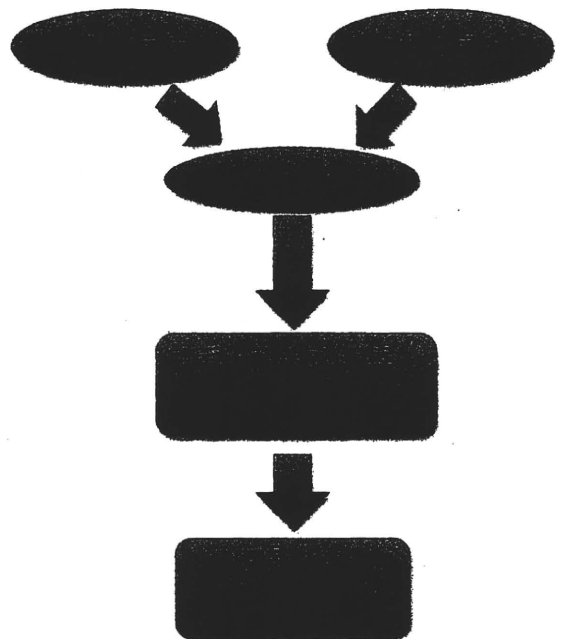


図1 糖尿病が歯周病に及ぼす影響の一例
糖尿病においてみられる高血糖は、炎症反応の増強、血管障害、代謝障害等を引き起こすことにより歯周組織の炎症増悪と創傷治癒の遅延をもたらす。

ている。血管内に侵入した歯周病原細菌も、末梢に伝搬され血管や末梢臓器に定着し、同部位において炎症反応を惹起する可能性が示唆されている。歯周病原細菌の多くはグラム陰性菌であり、その細胞壁成分であるリポ多糖 (LPS) は強力な炎症惹起物質である。また、最も重要な歯周病原細菌の一つである *Porphyromonas gingivalis* は、強力なトリプシン様プロテアーゼ gingipain を産生し、血

液凝固反応を亢進するとともに血管の炎症を惹起する (図 2)。最近我々は、このgingipain が血管形成調節因子angiotensin 2 を含む分泌顆粒のエキソサイトーシスを誘導し、LPS に対する血管内皮細胞の感受性を高め、血管の炎症応答を増強することを明らかにした³⁵⁾(図 3)。歯周病原細菌由来のこれらの因子は、協調的に作用して歯周局所の炎症を増悪するとともに、全身の血管に作用して血管の

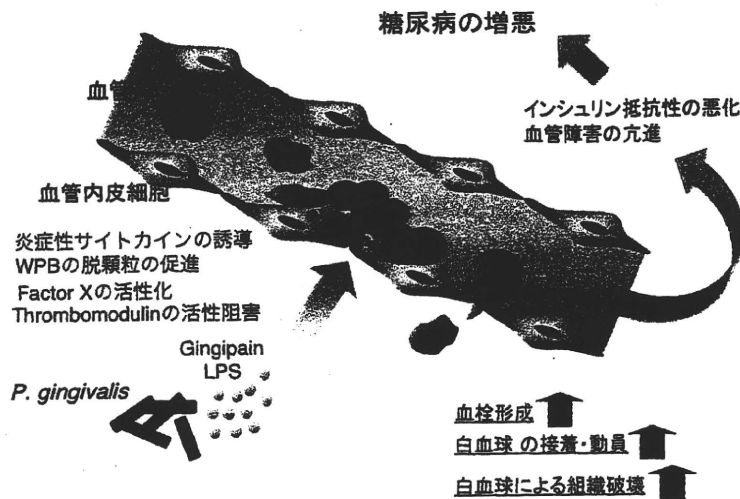


図 2 血管を基盤とした歯周病による糖尿病の増悪機序

歯周病原細菌の産生するトリプシン様酵gingipainやリポ多糖は、歯周組織および全身の血管に作用し、炎症反応の増強や血栓形成を促進することにより糖尿病の病態を増悪する可能性がある。

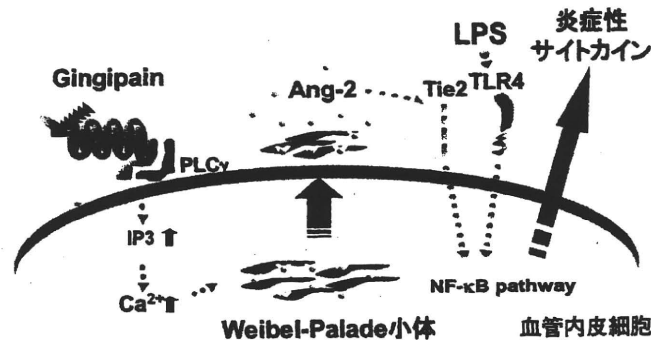


図 3 歯周病原細菌由来プロテアーゼによる血管の免疫応答の増幅機序
歯周病原細菌 *P. gingivalis* の産生する gingipain は血管内皮のエキソサイトーシスを誘導し、LPS に対する血管内皮の免疫応答を増強する。

炎症を増強し動脈硬化を促進している可能性がある。加えて、それらの因子は糖尿病に合併する微小血管と大血管の障害を増悪する可能性が考えられる。

また、歯周病と脳卒中との相関関係も報告されていたり^{36,37)}、歯周病は誤嚥性肺炎のリスク要因であったりするので、高齢者においては特にそのケアが重要である^{38,39)}。

3) 口腔乾燥症

ドライマウスとも呼ばれるが、唾液の分泌低下をきたす疾患である。加齢による唾液の分泌量が低下によって起こるといよりも、特定の薬の服用によって唾液の分泌量が減って口腔乾燥をきたすケースが多い。具体的には、降圧剤の一種である ACE 阻害剤、 α , β ブロッカー、カルシウム拮抗剤や向精神薬等の服用は口腔乾燥の原因となる。また、シェーグレン症候群などの自己免疫疾患で口腔乾燥をきたす場合もある。病因としては、自己抗体の存在が認められる。

その基盤には CD4 + T 細胞の免疫寛容の喪失が推察されている⁴⁰⁾ が、明確な原因は未だ不明である。Tregs の機能低下が何らかの関与をしている可能性も考えられる⁴¹⁾。

4) 口腔カンジダ症

Candida albicans などのカンジダ属の真菌は、健康な成人の口腔内に常在細菌叢として生息しているが、免疫能が極度に減弱した高齢者においては同菌の過剰な増殖が起こり、口腔粘膜に強度の炎症反応をきたす。唾液中には、様々な抗菌ペプチドが存在し、口腔内の常在細菌叢を制御している。中でも histatin という抗菌ペプチドは口腔内の真菌の増殖を制御している。しかし、唾液の分泌

が低下するとそれらの分泌量も減少するため、*C. albicans* の増殖を許すことになる⁴²⁾。また、老化による口腔粘膜のバリアー機能の低下は同菌の定着と侵入を容易にしている可能性がある⁴³⁾。また、粘膜に定着した *C. albicans* を排除するための細胞性免疫も低下しているために、難治化するものと考えられる。

5) 口腔癌

口腔癌も高齢者において発症率の高まる疾患である。喫煙、ヒトパピローマウイルスの感染、慢性的な刺激等が危険因子に上げられるが、老化による細胞性免疫応答の低下も重要な危険因子と考えられる。NK 細胞あるいは細胞傷害性 T 細胞等の増殖や活性の低下は、容易に癌細胞の増殖を許してしまうことになる可能性がある。

おわりに

高齢者においては、特有の口腔疾患が発症したり、また成人に発症するものとは様相が異なったりしている。その原因の一つとして、加齢による免疫能の低下が考えられる。その詳細な機序は不明な部分が多くその解明が待たれる。また、老化による免疫系の低下は避けられないことであるが、低下のスピードを緩やかにしたりすることができれば、健やかに老いることに大いに貢献できるであろう。

参考文献

- 1) Gomez CR, Boehmer ED, Kovacs EJ: The aging innate immune system. *Curr Opin Immunol* 2005; 17: 457-462.

- 2) Nomellini V, Gomez CR, Kovacs EJ : Aging and impairment of innate immunity. *Contrib Microbiol* 2008 ; 15 : 188 - 205.
- 3) O'Mahony L, Holland J, Jackson J, Feighery C, Hennessy TP, Mealy K : Quantitative intracellular cytokine measurement : Age-related changes in proinflammatory cytokine production. *Clin Exp Immunol* 1998 ; 113 : 213 - 219.
- 4) Chatta GS, Andrews RG, Rodger E, Schrag M, Hammond WP, Dale DC : Hematopoietic progenitors and aging : Alterations in granulocytic precursors and responsiveness to recombinant human g-csf, gm-csf, and il-3. *J Gerontol* 1993 ; 48 : M207 - 212.
- 5) Wenisch C, Patruta S, Daxbock F, Krause R, Horl W : Effect of age on human neutrophil function. *J Leukoc Biol* 2000 ; 67 : 40 - 45.
- 6) Fulop T, Jr., Foris G, Worum I, Leovey A : Age-dependent alterations of fc gamma receptor-mediated effector functions of human polymorphonuclear leucocytes. *Clin Exp Immunol* 1985 ; 61 : 425 - 432.
- 7) Plackett TP, Boehmer ED, Faunce DE, Kovacs EJ : Aging and innate immune cells. *J Leukoc Biol* 2004 ; 76 : 291 - 299.
- 8) Swift ME, Burns AL, Gray KL, DiPietro LA : Age-related alterations in the inflammatory response to dermal injury. *J Invest Dermatol* 2001 ; 117 : 1027 - 1035.
- 9) Agrawal A, Agrawal S, Gupta S : Dendritic cells in human aging. *Exp Gerontol* 2007 ; 42 : 421 - 426.
- 10) Grolleau-Julius A, Harning EK, Abernathy LM, Yung RL : Impaired dendritic cell function in aging leads to defective antitumor immunity. *Cancer Res* 2008 ; 68 : 6341 - 6349.
- 11) Miyaji C, Watanabe H, Toma H, Akisaka M, Tomiyama K, Sato Y, Abo T : Functional alteration of granulocytes, nk cells, and natural killer t cells in centenarians. *Hum Immunol* 2000 ; 61 : 908 - 916.
- 12) Borrego F, Alonso MC, Galiani MD, Carracedo J, Ramirez R, Ostos B, Pena J, Solana R : Nk phenotypic markers and il2 response in nk cells 7 from elderly people. *Exp Gerontol* 1999 ; 34 : 253 - 265.
- 13) Solana R, Alonso MC, Pena J : Natural killer cells in healthy aging. *Exp Gerontol* 1999 ; 34 : 435 - 443.
- 14) George AJ, Ritter MA : Thymic involution with ageing : Obsolescence or good housekeeping ? *Immunol Today* 1996 ; 17 : 267 - 272.
- 15) Fagnoni FF, Vescovini R, Passeri G, Bologna G, Pedrazzoni M, Lavagetto G, Casti A, Franceschi C, Passeri M, Sansoni P : Shortage of circulating naive cd 8 (+) t cells provides new insights on immunodeficiency in aging. *Blood* 2000 ; 95 : 2860 - 2868.
- 16) Goronzy JJ, Weyand CM : T cell development and receptor diversity during aging. *Curr Opin Immunol* 2005 ; 17 : 468 - 475.
- 17) Vallejo AN : Cd28 extinction in human t cells : Altered functions and the program of t-cell senescence. *Immunol Rev* 2005 ; 205 : 158 - 169.
- 18) Spaulding C, Guo W, Effros RB :

- Resistance to apoptosis in human cd 8 + t cells that reach replicative senescence after multiple rounds of antigen-specific proliferation. *Exp Gerontol* 1999 ; 34 : 633 - 644.
- 19) Pfister G, Weiskopf D, Lazuardi L, Kovaiou RD, Cioca DP, Keller M, Lorbeg B, Parson W, Grubeck-Loebenstein B: Naive t cells in the elderly: Are they still there ? *Ann N Y Acad Sci* 2006 ; 1067 : 152 - 157.
- 20) Kohler S, Wagner U, Pierer M, Kimmig S, Oppmann B, Mowes B, Julke K, Romagnani C, Thiel A : Post-thymic in vivo proliferation of naive cd 4 + t cells constrains the tcr repertoire in healthy human adults. *Eur J Immunol* 2005 ; 35 : 1987 - 1994.
- 21) Haynes L, Eaton SM, Burns EM, Randall TD, Swain SL : Cd 4 t cell memory derived from young naive cells functions well into old age, but memory generated from aged naive cells functions poorly. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003 ; 100 : 15053 - 15058.
- 22) Tsaknaridis L, Spencer L, Culbertson N, Hicks K, LaTocha D, Chou YK, Whitham RH, Bakke A, Jones RE, Offner H, Bourdette DN, Vandenbark AA: Functional assay for human cd 4 + cd25 + treg cells reveals an age-dependent loss of suppressive activity. *J Neurosci Res* 2003 ; 74 : 296 - 308.
- 23) LeMaoult J, Messaoudi I, Manavalan JS, Potvin H, Nikolich-Zugich D, Dyall R, Szabo P, Weksler ME, Nikolich-Zugich J : Age-related 8 dysregulation in cd 8 t cell homeostasis : Kinetics of a diversity loss. *J Immunol* 2000 ; 165 : 2367 - 2373.
- 24) Weksler ME, Szabo P : The effect of age on the b-cell repertoire. *J Clin Immunol* 2000 ; 20 : 240 - 249.
- 25) Colonna-Romano G, Bulati M, Aquino A, Scialabba G, Candore G, Lio D, Motta M, Malaguarnera M, Caruso C: B cells in the aged: Cd27, cd5, and cd40 expression. *Mech Ageing Dev* 2003 ; 124 : 389 - 393.
- 26) Johnson SA, Cambier JC : Ageing, autoimmunity and arthritis : Senescence of the b cell compartment - implications for humoral immunity. *Arthritis Res Ther* 2004 ; 6 : 131 - 139.
- 27) MacDonald DE : Principles of geriatric dentistry and their application to the older adult with a physical disability. *Clin Geriatr Med* 2006 ; 22 : 413 - 434 ; x.
- 28) Soell M, Hassan M, Miliauskaite A, Haikel Y, Selimovic D : The oral cavity of elderly patients in diabetes. *Diabetes Metab* 2007 ; 33 Suppl 1 : S10 - 18.
- 29) Boehm TK, Scannapieco FA: The epidemiology, consequences and management of periodontal disease in older adults. *J Am Dent Assoc* 2007 ; 138 Suppl : 26S - 33S.
- 30) Ludwig DS : The glycemic index : Physiological mechanisms relating to obesity, diabetes, and cardiovascular disease. *JAMA* 2002 ; 287 : 2414 - 2423.
- 31) Schmidt AM, Yan SD, Brett J, Mora R, Nowygrod R, Stern D: Regulation of human mononuclear phagocyte migration by cell surface-binding proteins for advanced glycation end products. *J Clin Invest* 1993 ; 91 : 2155 - 2168.
- 32) Goldin A, Beckman JA, Schmidt AM,

- Creager MA : Advanced glycation end products : Sparking the development of diabetic vascular injury. *Circulation* 2006 ; 114 : 597 - 605.
- 33) Schmidt AM, Weidman E, Lalla E, Yan SD, Hori O, Cao R, Brett JG, Lamster IB : Advanced glycation endproducts (ages) induce oxidant stress in the gingiva : A potential mechanism underlying accelerated periodontal disease associated with diabetes. *J Periodontol* 1996 ; 31 : 508 - 515.
- 34) Hotamisligil GS, Budavari A, Murray D, Spiegelman BM : Reduced tyrosine kinase activity of the insulin receptor in obesity-diabetes. Central role of tumor necrosis factor-alpha. *J Clin Invest* 1994 ; 94 : 1543 - 1549.
- 35) Inomata M, Into T, Ishihara Y, Nakashima M, Noguchi T, Matsushita K : Arginine-specific gingipain a from *Porphyromonas gingivalis* induces weibel-palade body exocytosis and enhanced activation of vascular endothelial cells through protease-activated receptors. *Microbes Infect* 2007 ; 9 : 1500 - 1506.
- 36) Palm F, Urbanek C, Grau A : Infection, its treatment and the risk for stroke. *Curr Vasc Pharmacol* 2009 ; 7 : 146 - 152.
- 37) Scannapieco FA, Bush RB, Paju S : Associations between periodontal disease and risk for atherosclerosis, cardiovascular disease, and stroke. A systematic review. *Ann Periodontol* 2003 ; 8 : 38 - 53.
- 38) Li X, Kolltveit KM, Tronstad L, Olsen I : Systemic diseases caused by oral infection. *Clin Microbiol Rev* 2000 ; 13 : 547 - 558.
- 39) Raghavendran K, Mylotte JM, Scannapieco FA : Nursing home-associated pneumonia, hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia: The contribution of dental biofilms and periodontal inflammation. *Periodontol* 2000 2007 ; 44 : 164 - 177.
- 40) Katsifis GE, Moutsopoulos NM, Wahl SM : T lymphocytes in sjogren's syndrome: Contributors to and regulators of pathophysiology. *Clin Rev Allergy Immunol* 2007 ; 32 : 252 - 264.
- 41) Li X, Qian L, Wang G, Zhang H, Wang X, Chen K, Zhai Z, Li Q, Wang Y, Harris DC : T regulatory cells are markedly diminished in diseased salivary glands of patients with primary sjogren's syndrome. *J Rheumatol* 2007 ; 34 : 2438 - 2445.
- 42) Meiller TF, Hube B, Schild L, Shirliff ME, Scheper MA, Winkler R, Ton A, Jabra-Rizk MA : A novel immune evasion strategy of *Candida albicans* : Proteolytic cleavage of a salivary antimicrobial peptide. *PLoS One* 2009 ; 4 : e5039.
- 43) Bodineau A, Folliguet M, Segquier S : Tissue senescence and modifications of oral ecosystem in the elderly : Risk factors for mucosal pathologies. *Curr Aging Sci* 2009 ; 2 : 109 - 120.

***Porphyromonas gingivalis* is widely distributed in subgingival plaque biofilm of elderly subjects**

Yuki Abiko, Takuichi Sato, Kenji Matsushita, Reiko Sakashita, and Nobuhiro Takahashi

Abstract. The frequency of periodontal diseases appears to increase with age. *Porphyromonas gingivalis* is widely regarded as major periodontal pathogens. This study aimed to quantify *P. gingivalis* in subgingival plaque biofilm of elderly subjects by real-time polymerase chain reaction (PCR). Subgingival plaque was obtained from 198 periodontally healthy (mean age, 70.3 years) and 176 subjects with periodontitis (70.6 years). Quantification of total bacteria and *P. gingivalis* was performed by real-time PCR using universal and *P. gingivalis*-specific primers based on 16S rRNA genes, respectively. Both the detection frequency and mean proportion of *P. gingivalis* were significantly higher in subjects with periodontitis than in periodontally healthy subjects ($p < 0.0001$). Nevertheless, *P. gingivalis* was detected frequently both from subjects with periodontitis and periodontally healthy subjects. These results suggest that *P. gingivalis* is widely distributed in subgingival plaque biofilm of elderly subjects.

Key words. elderly subjects, plaque biofilm, *Porphyromonas gingivalis*, quantitative polymerase chain reaction, 16S ribosomal RNA

1 Introduction

Qualitative and quantitative changes of the subgingival plaque biofilm microflora in periodontal pockets are thought to be associated with the development and progression of periodontitis. The frequency of periodontal diseases appears to increase

Y. Abiko (✉), T. Sato, and N. Takahashi

Division of Oral Ecology and Biochemistry, Tohoku University Graduate School of Dentistry, Sendai 980-8575, Japan

e-mail: abiko@mail.tains.tohoku.ac.jp

K. Matsushita

Department of Oral Disease Research, National Center for Geriatrics and Gerontology, Obu, Aichi 474-8522, Japan

R. Sakashita

Nursing Foundation, College of Nursing Art and Science, University of Hyogo, Akashi 673-8588, Japan

with age. However, few studies have been investigated on subgingival microflora in elderly subjects. *Porphyromonas gingivalis* is widely regarded as major periodontal pathogens. This study aimed to quantify *P. gingivalis* in subgingival plaque biofilm of elderly subjects by real-time polymerase chain reaction (PCR).

2 Relationship Between Periodontal Status and *P. gingivalis* in Subgingival Plaque Biofilm of Elderly Subjects

Subgingival plaque was obtained from independent elderly subjects (60 years and over, $n=374$) from gingival crevices with the deepest probing depths. Gender, probing depth, bleeding on probing (BOP) and wearing of denture were examined and recorded. Quantification of total bacteria and *P. gingivalis* was performed by real-time PCR using universal and *P. gingivalis*-specific primers based on 16S rRNA genes [1], respectively. According to the deepest probing depths, 198 (mean age, 70.3 years) were considered as periodontally healthy, while 176 (70.6 years) were considered as subjects with periodontitis. Both the detection frequency and mean proportion of *P. gingivalis* were significantly higher in subjects with periodontitis than in periodontally healthy subjects ($p<0.0001$). The proportion of *P. gingivalis* was significantly higher in subjects with BOP-positive ($p<0.05$), but not related to subjects' gender, wearing of denture and age.

3 Inhabitation of *P. gingivalis* in Subgingival Plaque of Elderly Subjects

It has been reported that *P. gingivalis* is generally detected from subjects with periodontitis [1, 2]. However, in this study, *P. gingivalis* was detected frequently both from subjects with periodontitis and periodontally healthy subjects, suggesting that the inhabitation of *P. gingivalis* is a specific feature of subgingival plaque biofilm of elderly subjects. Amano et al. [3] reported that the pathogenicity of *P. gingivalis* was different among strains, suggesting the possibility that low pathogenic *P. gingivalis* strains colonized in periodontally healthy elderly subjects in this study.

4 Clinical Implication

This study suggests that the inhabitation of *P. gingivalis* in subgingival plaque biofilm of elderly subjects is one of the risk factors of periodontitis, as well as the decrease of host defense mechanism with age, although further study is required to elucidate the pathogenicity of *P. gingivalis* found in periodontally healthy elderly