

平成 30 年 9 月 5 日現在

機関番号：27102

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K11423

研究課題名(和文)身体活動の向上が歯周病態を改善する機序におけるApelinの役割と予防への応用

研究課題名(英文) Role of apelin on mechanisms to improve state of periodontitis by physical activity and its application to preventive dentistry

研究代表者

秋房 住郎 (Akifusa, Sumio)

九州歯科大学・歯学部・教授

研究者番号：40295861

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：高齢者における身体活動と口腔内の状態を追跡調査により検討したところ、ベースライン時に嚥下機能が低下していた者は1年後の身体活動と栄養状態が有意に低下していた。2年間の追跡調査の結果から、残存歯9本以下で嚥下機能が低下していた者は残存歯が10本以上で嚥下機能が正常の者と比べて死亡リスクが2.89倍高いことがわかった。身体活動と関連の深い最大呼気流量を指標に、舌清掃を加えた口腔ケアの効果について高齢者を対象に調査したところ、4週間の介入により、最大呼気流量は対照群に比べて介入群で有意に上昇していた。一方、血液中のapelinと最大呼気流量との関連は、統計的に有意な差を得ることができなかった。

研究成果の概要(英文)：We investigated relationship between physical activity and oral health status in older adults by follow-up survey. The cohort of older adults with dysphagia at baseline deteriorated physical activity and nutritional status at 1 years later, comparing with the cohort having normal swallowing function. Mortality risk of older adults with > 9 remained tooth and dysphagia was 2.89-fold higher than that of older adults > 10 remained tooth and with normal swallowing function. Next we elucidated the peak expiratory flow (PEF), having closing relation with physical activity, in older adults who were intervened with oral care with tongue cleaning. The PEFs of older adults intervened by oral care with tongue cleaning was significantly higher than of those without tongue cleaning. Unfortunately, we could get no significant data on relationship between amounts of blood apelin and PEF.

研究分野：口腔衛生学

キーワード：身体活動 apelin

1. 研究開始当初の背景

(1) 身体活動は日常生活における「生活活動」と、体力の維持・向上を目的として計画的・継続的に実施される「運動」に大別される。先進国における身体活動は低下が著しく、死亡リスクの寄与因子として4位(寄与率6%)とされている。身体活動と歯周疾患との関連についてはいくつか報告があり、とくに最大酸素消費量と局所炎症との関連について研究が進んでいる。エネルギー消費とアディポカインは密接に関連していることが知られているが、いくつかのアディポカインには炎症に関連した機能を持つ分子が知られている。これまでに炎症を亢進するアディポカインとしてTNF- α 、レプチン、炎症を消退させるアディポカインとしてアディポネクチンが知られている。

(2) 高齢者では年齢を重ねるごとに、サルコペニアや廃用症候群によりフレイルが進行し、日常生活動作が低下することが知られている。このフレイルは筋力、筋機能の低下により身体活動が低下し、これに起因して食事量の低下や、筋組織で産生されるホルモン量の低下などによる栄養低下を招き、筋組織の質・量が低下する、悪循環を招くことが知られているが、摂食嚥下機能は当該フレイル症候の前駆症候として近年注目を浴びている。摂食嚥下機能は経口栄養に必須の機能であるが、身体活動との関連は不明な点が多い。

2. 研究の目的

(1) 高齢者における摂食嚥下機能と身体活動の関連
嚥下機能と身体機能の関連を追跡調査により解明する。

(2) 最大呼気流量と身体機能の関連の解明
最大酸素消費量に関連する生理機能として肺機能の一つである最大呼気流量と身体機能の一つである日常生活能力や血中因子との関連を検討する。

(3) 口腔ケアによる最大呼気流量の変動の解析
口腔ケアによる運動機能の向上に対する影響を検討するため、舌清掃を加えた口腔ケアと最大呼気流量の変化について検討する。

3. 研究の方法

(1) 対象者

嚥下機能と身体機能との関連に関する研究

福岡県糸島市の在宅高齢者イン339名のうち、1年後に死亡、追跡不能などを除外した176名を対象とした。

口腔ケアと最大呼気流量との関連に関する研究

熊本県の高齢者施設11か所に居住する109名を対象とした。介入群と対照群を無作為にそれぞれ57名と52名に割り付けた。うち、1か月及び3か月の追跡調査の際、体調不良等のものを除いた96名(介入群52名、対照群44名)を解析の対象とした。

(2) 嚥下機能の評価

3mlの水を嚥下した時の嚥下雑音の有無により嚥下機能を評価した。

また、改良水飲みテスト(3mlの水を嚥下した後のむせや呼吸時雑音)も評価に加えた。

(3) 生活活動量の評価

日常生活能力の指標であるBarthel Indexを用いて評価した。

(4) 最大呼気流量の測定

最大呼気流量は電子スパイロメーター(CHESTGRAPH HI-301U、チェスト株式会社)を用いて測定した。測定に際しては、対象者に深呼吸をさせた後、力一杯、息を吐き出させた。3回測定し、その最大値を最大呼気流量とした。

(5) 栄養評価

簡易栄養状態評価表(Mini Nutritional Assessment、Nestle nutritional institute)により評価した。併せて食形態(常食、刻み食、ミキサー食、ペースト状)についても調査した。

(6) 口腔内診査

残存歯数、義肢の装着状況、咬合支持域を調査した。口腔清掃状態はOHIにより評価した。

(7) 認知機能および有病状況の評価

認知機能はClinical Dementia Ratingを用いて評価した。有病状況はCharlson Comorbidity Indexにより評価した。

(8) 口腔ケアの介入

口腔ケアの介入群には介護職員による通常の口腔ケアに加えて、舌清掃を行った。舌清掃は粘膜ブラシ(Dent. Erac 510、ライオン歯科材株式会社)を用い、舌の奥から前に向かって10回程度、適度な力による刷掃を朝夕の1日2回実施した。対照群は通常の口腔ケアのみを行った。

(9) 血液検査

血液検査として、血中高感度CRP、アルブミン、白血球数、リンパ球数、赤血球数、ヘマトクリット値、ヘモグロビン量、apelin、ghrelinを測定した。

(10) 統計解析

IBM SPSS statics 22 statistical softwareを用いた。

4. 研究成果

(1) 1年後の日常生活動作の変化に与える嚥下機能の影響の解析

在宅高齢者を1年追跡調査した結果、Barthel indexが20ポイント以上低下した者の割合は、ベースライン時の嚥下機能が正常な群と異常があった群を比較すると、前者では4.4%であったのに対して、後者は23.3%であった(表1)。また、交絡因子(性別、年齢、口腔健康状態、Charlson Comorbidity Index, 認知機能, 栄養状態)で調整したオッズ比は、正常群に比べて5.21(1.33-20.44)倍であった。

表1 1年後のADLの低下に与えるベースラインの嚥下機能に関するロジスティック回帰分析

Swallowing function	Outcome ^a (%)	Crude OR (95% CI)	Adjusted ^b OR (95% CI)
Normal	4.4	1.00 (ref.)	1.00 (ref.)
Swallowing disorder	23.3	6.41 (2.17-18.93)	5.21 (1.33-20.44)

OR: odds ratio; CI: confidence interval.

a: 1年後に Barthel index が 20 ポイント以上低下したものの割合

b 性別、年齢、口腔健康状態、Charlson Comorbidity Index, 認知機能, 栄養状態で調整

(2) 1年後の栄養状態の変化に与える嚥下機能の影響の解析

在宅高齢者を1年追跡調査した結果、栄養状態が低下するリスクは、交絡因子(性別、年齢、口腔健康状態、Charlson Comorbidity Index, 認知機能, 栄養状態)で調整してロジスティック回帰分析により、正常群に比べて5.21(1.65-16.43)倍高いことがわかった(表2)。

表2 1年後の栄養状態の低下に与えるベースラインの嚥下機能に関するロジスティック回帰分析

Swallowing function	Crude RR (95% CI)	Adjusted ^a RR (95% CI)
Normal	1.00 (ref.)	1.00 (ref.)
Swallowing disorder	4.16 (1.45-11.92)	5.21 (1.65-16.43)

RR: risk ratio; CI = confidence interval.

a: 性別、年齢、口腔健康状態、Charlson Comorbidity Index, 認知機能, Barthel index, ベースライン時の栄養状態、食形態で調整

(3) 2年後の生存率に与える嚥下機能と残存歯の影響の解析

2年間(26か月)追跡後、死亡した者の割

合は、ベースライン時に残存歯数10本以上かつ嚥下機能が正常であった群は18.1%であったのに対して、残存歯数9本以上かつ嚥下に障害があった群は44.5%であった(図1)。また、これらのうち、肺炎で死亡した者の割合は、ベースライン時に残存歯数10本以上かつ嚥下機能が正常であった群は15.4%であったのに対して、残存歯数9本以上かつ嚥下に障害があった群は44.0%であった。

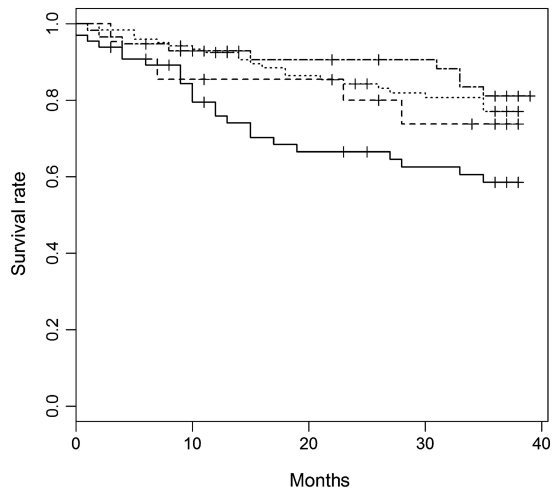


図1 残存歯数と嚥下機能による生存曲線

---: 残存歯数10本以上かつ正常嚥下
 - · - · - : 残存歯数10本以上かつ嚥下障害
: 残存歯数9本以下かつ正常嚥下
 —: 残存歯数9本以下かつ嚥下障害

また、Cox 比例ハザードモデルによる解析結果から、ベースライン時に残存歯数9本以上かつ嚥下に障害があった群は、残存歯数10本以上かつ嚥下機能が正常であった群に対して、死亡リスクが2.89(1.22-6.83)倍高いことがわかった。

(4) 舌清掃を加えた口腔ケアが最大呼気流量に与える影響の解析

粘膜ブラシを用いて舌清掃を加えた口腔ケアを行った群(介入群)と通常の口腔ケアのみ行った群(対照群)について、4週間後の最大呼気流量の変化を解析したところ、介入群の増加量は 0.90 ± 0.95 L/秒であったのに対して、対照群の増加量は 0.31 ± 0.99 L/秒であったことから、対照群の方が有意に増加していた($P < 0.001$)(図2)。

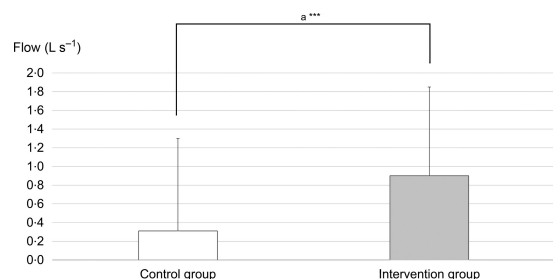


図 2 介入群と対照群における最大呼気流量の変化の差

a: Mann-Whitney U test. ***: $P < 0.001$.

また、追跡調査 3 か月後の結果を図 3 に示す。介入群は 3 か月後も、ベースライン時 (1.67 ± 1.14 L/秒) と比べて、有意に高かった (2.29 ± 1.33 L/秒、 $P < 0.001$)。これに対して、対照群ではベースライン時 (1.58 ± 1.05 L/秒) と比べて有意な差はなかった (1.78 ± 1.05 L/秒、 $P < 0.199$)。

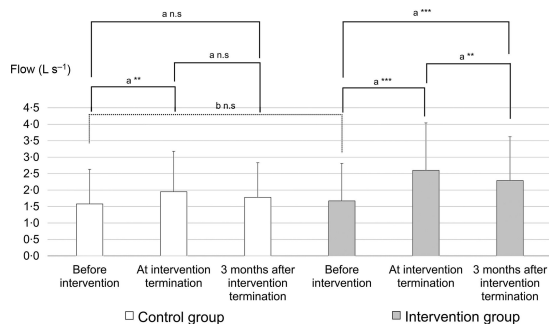


図 3 介入群と対照群における 3 か月後の最大呼気流量の変化

(5) 最大呼気流量の変化と血中 apelin の関連

福岡県北九州市の回復期病棟および老人保健施設の入院・入所者を対象に、最大呼気流量の変化と血中因子(血中高感度 CRP、アルブミン、白血球数、リンパ球数、赤血球数、ヘマトクリット値、ヘモグロビン量、apelin、ghrelin)の変化について調査を行ったが、被験者数が少なく、統計的に有意な変化を確認することができなかった。

(6) まとめ

高齢者における嚥下機能は日常動作、栄養状態、および死亡リスクと負の相関が認められた。また、身体活動と関連の深い最大呼気流量は舌清掃を加えた口腔ケアにより向上させることができることが示唆された。一方、血液中の apelin と最大呼気流量との関連は、サンプル数が少なかったことから統計的に有意な差を得ることができなかった。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 16 件)

1. Furuta M, Takeuchi K, Adachi M, Kinoshita T, Eshima N, Akifusa S, Kikutani T, Yamashita Y. (2018) Tooth loss, swallowing dysfunction and mortality in Japanese older adults receiving home care services.

Geriatr Gerontol Int. 査読有, 2018 Feb 6. doi: 10.1111/ggi.13271.

2. Matsuda Y, Kanazawa M, Komagamine Y, Yamashiro M, Akifusa S, Minakuchi S. (2018) Reliability and Validity of the MD Anderson Dysphagia Inventory Among Japanese Patients. *Dysphagia*. 査読有, 33(1):123-132. doi: 10.1007/s00455-017-9842-y.
3. Takeuchi K, Furuta M, Okabe Y, Suma S, Takeshita T, Akifusa S, Adachi M, Kinoshita T, Kikutani T, Yamashita Y. (2017) Swallowing disorders and 1-year functional decline in community-dwelling older adults receiving home care. *J Oral Rehabil*. 査読有, 2017 44(12):982-987. doi: 10.1111/joor.12577. Epub 2017 Oct 16.
4. Matsuda Y, Izumi M, Nakamichi A, Isobe A, Akifusa S. (2017) Validity and reliability of the oral health-related caregiver burden index. *Gerodontology*. 査読有, 34(3):390-397. doi: 10.1111/ger.12281.
5. Izumi M, Isobe A, Hironaka M, Hidaka K, Akifusa S. (2017) Self-rated Masticatory Ability and Independent Life in Community Dwelling Elderly Populations. *J Aging Geriatr Med* 査読有, 2017, 1:1. doi: 10.4172/AGM.1000101
6. Ariyoshi W, Okinaga T, Chaweewannakorn W, Akifusa S, Nisihara T. (2017) Mechanisms Involved in Enhancement of Matrix Metalloproteinase-9 Expression in Macrophages by Interleukin-33. *J Cell Physiol*. 査読有, 2017 Jan 20. doi: 10.1002/jcp.25809.
7. Shimazaki Y, Fu B, Yonemoto K, Akifusa S, Shibata Y, Takeshita T, Ninomiya T, Kiyohara Y, Yamashita Y. (2017) Stimulated salivary flow rate and oral health status. *J Oral Sci*. 査読有, Mar 31;59(1):55-62. doi: 10.2334/josnusd.16-0372.
8. 園木一男、秋房住郎、福原正代、邵

仁浩、栗野秀慈、安細敏弘 . 80 歳一般地域住民における糖尿病の生命予後への影響 . (2017) 糖尿病, 査読有, 60 巻 8 号: 515-523

9. 田上綾香、園木一男、秋房住郎、福原正代、栗野秀慈、角田聡子、邵仁浩、岩崎正則、安細敏弘 . 80 歳地域住民における歯周病と糖尿病の生命予後への影響 . (2017) 日本歯周病学会会誌, 査読有, 59 巻 1 号: 19-27
10. Yasunaga H, Takeshita T, Shibata Y, Furuta M, Shimazaki Y, Akifusa S, Ninomiya T, Kiyohara Y, Takahashi I, Yamashita Y. (2016) Exploration of bacterial species associated with the salivary microbiome of individuals with a low susceptibility to dental caries. Clin Oral Investig. 査読有, 2016 Dec 24;1-8. doi: 10.1007/s00784-016-2035-5.
11. Izumi M, Takeuchi K, Ganaha S, Akifusa S, Yamashita Y. (2016) Effects of Oral Care with Tongue Cleaning on Coughing Ability in Geriatric Care Facilities: A Randomized Controlled Trial. J Oral Rehabil. 査読有, 43; 953-959. doi: 10.1111/joor.12451
12. Okabe Y, Furuta M, Akifusa S, Takeuchi K, Adachi M, Kinoshita T, Kikutani T, Nakamura S, Yamashita Y. (2016) Swallowing Function and Nutritional Status in Japanese Elderly People Receiving Home-care Services: A 1-year Longitudinal Study. J Nutr Health Aging. 査読有, 20 (7):697-704. doi: 10.1007/s12603-015-0645-2
13. Takeshita T, Kageyama S, Furuta M, Tsuboi H, Takeuchi K, Shibata Y, Shimazaki Y, Akifusa S, Ninomiya T, Kiyohara Y, Yamashita Y. (2016) Bacterial diversity in saliva and oral health-related conditions: the Hisayama Study. Sci Rep. 査読有, Feb 24;6:22164. doi: 10.1038/srep22164.
14. Hironaka M, Kayama Y, Misaka Y, Akifusa S. (2015) Relationship Between Self-Rated Masticatory Ability and Independent Life in Community-Dwelling Older Adults. Gerontology & Geriatric Medicine 査読有, January-December 1-8. DOI: 10.1177/2333721415603193.
15. Takeuchi K, Furuta M, Takeshita T, Shibata Y, Shimazaki Y, Akifusa S, Ninomiya T, Kiyohara Y, Yamashita Y. (2015) Serum antibody to *Porphyromonas gingivalis* and periodontitis progression: The Hisayama Study. J Clin Periodontol. 査読有, 2015 Jul 14. doi: 10.1111/jcpe.12431.
16. Takeuchi K, Furuta M, Takeshita T, Shibata Y, Shimazaki Y, Akifusa S, Ninomiya T, Kiyohara Y, Yamashita Y. (2015) Risk factors for reduced salivary flow rate in a Japanese population: the hisayama study. Biomed Res Int. 査読有, 2015:381821. doi: 10.1155/2015/381821. Epub 2015 Feb 3.

6 . 研究組織

(1)研究代表者

秋房 住郎 (AKIFUSA, Sumio)
九州歯科大学・歯学部・教授
研究者番号 : 40295861

(2)研究分担者

有吉 渉 (ARIYOSHI, Wataru)
九州歯科大学・歯学部・准教授
研究者番号 : 40405551

臼井 通彦 (USUI, Michihiko)
九州歯科大学・歯学部・准教授
研究者番号 : 10453630

沖永 敏則 (OKINAGA, Toshinori)
九州歯科大学・歯学部・講師
研究者番号 : 60582773