

令和 2 年 6 月 3 日現在

機関番号：13101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K11884

研究課題名(和文) 縦断研究による高齢者の唾液流量に関する回帰モデルの作成

研究課題名(英文) Deriving a regression model for saliva flow rate in the elderly : a longitudinal study.

研究代表者

濃野 要 (Nohno, Kaname)

新潟大学・医歯学総合病院・講師

研究者番号：80422608

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)：本研究は高齢者における10年後の唾液量の減少に関わる要因を検討することを目的とした。対象者が80歳および90歳時に刺激時唾液と安静時唾液(口を動かさない時の唾液)の測定と血液検査、ストレス、生活習慣の調査を行った。その結果、10年間に刺激時唾液は平均20%、安静時唾液は平均10%の減少があった。また、唾液減少のリスク因子として性差、腎機能低下および β 3アドレナリン受容体遺伝子型が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

唾液量減少(口腔乾燥)はむし歯や歯周病といった歯科疾患のリスクになるだけでなく、食事の難しさ等に影響する。唾液量に関連する因子は複数報告されているが、本研究では高齢者において10年後の唾液量減少を予測する因子を検討した。その結果、性別(女性)や腎機能低下がその因子として認められた。また、 β 3アドレナリン受容体遺伝子型も因子となることが示唆され、今後の口腔乾燥治療に対する新たな知見となった。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study was to examine the factors related to the decrease in salivary flow rates of the elderly in 10-year longitudinal study. We measured the stimulated salivary flow rates (SSFR) and unstimulated salivary flow rate (USFR), blood tests, stress test, and lifestyle habits when the subjects were 80 and 90 years old. We found that a mean decrease of 20% of SSFR and 10% of USFR in 10 years. As a results, female gender, reduced renal function, and β 3 adrenergic receptor genotype were suggested as risk factors for decrease in salivary flow rates.

研究分野：予防歯科学

キーワード：唾液量 高齢者 口腔乾燥

1. 研究開始当初の背景

近年、口腔乾燥感、唾液流量の減少を訴える患者は増加傾向にあり、歯科医はその訴えに対し、診断・治療を行う必要がある。口腔乾燥感は不快感として QOL の低下につながり、唾液流量の減少は嚥下困難のみならず、う蝕・歯周病といった歯科疾患を増悪させる。そのため、唾液流量の減少を予防することは、口腔健康の維持および QOL の向上に寄与すると考えられる。唾液流量の減少は、服用薬剤の副作用、ストレス、代謝異常などの全身疾患、放射線照射やシェーグレン症候群による唾液腺の器質的な変化などによって生じ、原因はひとつだけではなく重複していることが多い。発現機序は要因ごとに異なり、全身疾患のように慢性的に唾液流量を減ずる要因もあれば、ストレスによる交感神経の直接的刺激及び上位唾液核への刺激による抑制のように直接流出を抑える要因もある。また、唾液腺組織の器質的な変化は唾液産生能を減少させる。基礎疾患を持つ患者においては薬物療法を避けられない場合もあり、服薬数の増加は副作用としての口渇リスクを増大させる。このように原因が重複することが多い病態の場合、治療に際し優先順位をつけることが難しい。また、予防を考える上では、各要因の変化量が今後の唾液流量の変化をどの程度予測するのかを知ることが必要である。これまでは原因ごとの研究が進められてきたが、それぞれの要因がどの程度影響しているかを長期にわたって追跡・検討する必要がある。そのため、各要因の唾液流量に対する影響(重さ)を推定することが重要になる。各要因の重さについては複数の報告があり、横断的に症状の改善のために必要な要因の検討と縦断的に症状の変化を予測する要因の検討が必要である。

2. 研究の目的

唾液流量の減少は嚥下困難・口腔不快感といった QOL の低下や、う蝕・歯周病のリスクを増大させる。唾液流量の減少は複数の要因によって引き起こされるものであり、これまでは、それぞれの要因ごとに対処してきた。今後、効率的な治療や予防方法を考える上で、それぞれの要因が唾液量に対しどの程度の重さで影響するかを明らかにする必要がある。そこで、本研究では、縦断研究にて唾液流量の回帰モデルを作成することを目的とする。

3. 研究の方法

対象者は新潟県新潟市在住の高齢者である。同対象者は筆者の所属する機関の調査に参加されており、1998年に性別を調整し600名が無作為抽出された。同調査は2019年まで継続されている。

この対象者に対して以下に示す測定を行った。

- ・唾液量測定
安静時唾液はワッテ法、刺激時唾液はガム法を用いた。
- ・血液生化学検査
血清アルブミン、Low-density Lipoprotein (LDL)、クレアチニン、リウマチ因子 (RF)、HbA1c および 3 アドレナリン受容体 (B3AR) 遺伝子型を測定した。
- ・質問紙調査
精神健康状態については「精神健康調査票」30項目版 (GHQ-30) 4) を用いた。生活習慣について自記式質問紙にて喫煙、飲酒、既往歴、服薬状況 (おくすり手帳) を確認した。質問紙は事前に郵送し、自記式で回答を求め、調査当日に結果を収集した。質問内容について不明な点または記入漏れがある場合、調査当日に面接聞き取りにて調査者が記入した。
- ・身長体重測定を行い Body Mass Index (BMI) を算出した。

【分析方法】

本研究は(1)主たる縦断解析と(2)副次的横断解析の2つに分けられる。対象者は(1)(2)それぞれにおいて後述する条件を満たすものである。血液生化学検査においては以下のように閾値を定義した。LDL 高値 (>139 mg/ml)、HbA1c 高値 (>6.5%)、クレアチニン高値(男性: >1.09 mg/dL, 女性: >0.82 mg/dL)、RF 高値 (>15)。精神健康状態では GHQ スコア 7 以上をストレスありとした。B3AR 遺伝子型は Trp64Trp を wild type, それ以外を variant とした。(1)(2)ともに目的変数を唾液の減少としたロジスティック回帰分析を行い、上記測定項目を唾液減少に関わる因子として説明変数とした。

4. 研究成果

(1) 10 年間における唾液の減少に関わる要因の検討

解析の対象は 80 歳、90 歳時の両方に参加をした対象者のうち該当データを全て取得できた 66 名である。

刺激時唾液について

唾液の減少について検討するため、80歳時に唾液量の減少(2.1ml/3min)のあったものを除き59名(男性:30名、女性29名)を対象とした。

表1に示すように、80歳時には平均5.35(ml/3min)であったが、90歳時には同4.37にまで減少しており、平均としては1.00mlの減少が認められた。加齢に伴う疾患の蓄積によって唾液量が減少することが報告されており、本研究においても同様の結果が認められた。

80歳時の唾液量に対する90歳時の割合の平均は87.5%であった。その標準偏差も43でありばらつきが大きい傾向にある。50%以上以上の減少のみられたものも20%以上認められた。

表2に刺激時唾液の減少割合を目的変数としたロジスティック回帰モデルを示す。

Model 1、2、3はそれぞれ目的変数に唾液減少割合が10%以上、30%以上、50%以上の減少(参照群はそれ以上の減少が認められなかったもの)としたものである。

今回の解析では唾液減少に関わる要因として報告されているもの(方法の項に示したもの)をすべて投入し、変数減少法にて最終モデルに採用された変数のみを表中に示している。

Model 1およびModel 2においては類似した傾向が認められた。男性に対し女性は減少のリスクがともに概ね3倍あった(有意な関連はモデル2のみ)。これは唾液減少や口腔乾燥を訴えるものに女性が多いという既報告が縦断的な解析によっても認められたことを意味する。それ以外には腎機能低下(クレアチニン高値)がリスクとして認められた。一方で抗うつ薬の服用は唾液の減少に対して良い(減少とならない)影響が認められた。唾液減少のひとつにストレスやうつ症状が報告されており、それに対する薬剤であるため、服用によってその症状が改善された可能性が考えられる。しかしながら、抗うつ薬の副作用に口渇が挙げられていることから、少なくとも80歳時に副作用による唾液の減少があり、その後回復したことも考えられる。Model 3ではこれらの変数は採用されず、B3ARの遺伝子形がwild typeであることと、血清アルブミン値が採用されている。B3ARの遺伝子形については当初の研究予定にはなかった項目であったが、後述するように研究に先立つ検討によって副次的に認められた唾液減少に関わる可能性のある要因である。血清アルブミン値については唾液の減少のあった群でベースラインの平均値が高い傾向(有意差なし)であった。この点については今後、さらに検討を行う必要がある。

80歳時刺激時唾液量(mi/3min)	5.35 ± 2.65
90歳時刺激時唾液量(mi/3min)	4.37 ± 2.47
変化割合(%)	87.5 ± 43.3
10%減少者数	35 (59.3)
30%減少者数	23 (39.0)
50%減少者数	12 (20.3)
平均値 ± 標準偏差 または 例数(%)	
80歳時刺激時唾液量2.10(ml/3min)以下のものを除外	

説明変数	目的変数: 10年間における刺激時唾液減少割合								
	Model 1: 10%以上減少			Model 2: 30%以上減少			Model 3: 50%以上減少		
	調整済 オッズ比	95% 信頼区間	p-value	調整済 オッズ比	95% 信頼区間	p-value	調整済 オッズ比	95% 信頼区間	p-value
性別: 女性 (ref: 男性)	3.21	0.97-10.61	0.056	3.90	1.16-13.14	0.028	-		
クレアチニン高値 (ref: 正常)	7.66	1.07-55.05	0.043	6.32	1.00-40.01	0.050	-		
抗うつ薬服用 (ref: 服用なし)	0.22	0.05-1.10	0.066	0.12	0.02-0.87	0.036	-		
B3AR wild type (ref: variant)	-			-			4.06	0.80-20.47	0.089
血清アルブミン値	-			-			72.80	1.73-3064.6	0.025

安静時唾液について

刺激時唾液の検討と同様に、80歳時に唾液量の減少0.01(mg/30s)のあったものを除き63名(男性:31名、女性32名)を対象とした。

表3に示すように、80歳時には平均0.121(mg/30s)であったが、90歳時には同0.110に減少しており、平均としては0.01、約10%の減少が認められた。刺激時唾液の減少の概ね20%に比べ減少量は少ないと考えられる。80歳時の唾液量に対する90歳時の割合の平均は144%であり、安静時唾液については増加したものが多く考えられる。しかし、10%、30%、50%以上の減少が認められたものの割合は、それぞれ51.3%、47.1%、41.2%であり、減少者の割合は刺激時

唾液に比べて多い傾向にある。

表4に安静時唾液の減少割合を目的変数としたロジスティック回帰モデルを示す。刺激時唾液の解析と同様に Model 1、2、3はそれぞれ目的変数に唾液減少割合が10%以上、30%以上、50%以上の減少（参照群はそれ以上の減少が認められなかったもの）としたものである。解析方法も刺激時唾液と同様である。

Model1,2,3ともに採用される因子が少なく、性別およびGHQスコアによるうつ傾向のみである。それぞれのモデルにおいて採用されないものもあるが、model3を代表としてみると、性別（女性）は刺激時唾液と同様に3倍以上のリスクと考えられる。一方でうつ傾向は唾液減少のリスクであることが報告されていることから、刺激時唾液の抗うつ剤服用と同じようにベースラインの時点で減少があったため、経過とともに回復したと考えられる。

80歳時安静時唾液量 (g/30s)	0.121 ± 0.097
90歳時安静時唾液量 (g/30s)	0.110 ± 0.134
変化割合 (%)	144.2 ± 274.7
10%減少者数	35 (51.3)
30%減少者数	32 (47.1)
50%減少者数	28 (41.2)
平均値 ± 標準偏差 または 例数 (%)	
80歳時安静時唾液量0.01(g/30s)以下のものを除外	

表4. 安静時減少割合を目的変数としたロジスティック回帰モデル

説明変数	目的変数：10年間における安静時唾液減少割合								
	Model 1：10%以上減少			Model 2：30%以上減少			Model 3：50%以上減少		
	調整済 オッズ比	95% 信頼区間	p-value	調整済 オッズ比	95% 信頼区間	p-value	調整済 オッズ比	95% 信頼区間	p-value
性別：女性 (ref: 男性)	-			2.51	0.86-7.31	0.091	3.64	1.09-12.20	0.036
GHQ 7点以上 (ref: 7点未満)	0.31	0.09-1.03	0.057	-			0.20	0.05-0.78	0.021

以上のことから、性別は唾液減少の変化（予後）の予測において、大きな影響があると考えられた。また、既報告にある因子において、腎機能低下は唾液量減少の要因として示されたが、抗うつ剤服用、うつ傾向は逆の影響があることを示された。このことは、蓄積される因子か否か、および作用機序の相違と考えることができる。

(2) 横断的解析による唾液減少に関わる因子についての検討

79歳時の354名（男性168名、女性176名）横断的解析を行った。安静時唾液の低下をワット法法の基準値である0.14g/30sとし、唾液の低下を目的変数とした、ロジスティック回帰分析を行った（表5）。

表5. 安静時唾液の減少を目的変数とするロジスティック回帰分析

説明変数	オッズ比	95%CI	p-value
B3-AR wild type (ref: Mutation)	1.80	1.10-2.95	0.02
LDL高値 (ref: 正常)	2.86	1.38-5.82	0.01
飲酒あり (ref: なし)	0.38	0.38-0.98	0.04

本研究において安静時唾液の減少に対し、B3AR 遺伝子型が wild type であることは、variant に比べて1.8倍のオッズ比を示した。同様に血清 LDL 高値も2.86倍のオッズ比を示している。B3AR 遺伝子型については variant においてアドレナリンレセプタの反応が減弱されることによりストレス応答も減弱し、結果としてストレス性の唾液減少が起こりにくい環境になっておることが想定される。また、血清 LDL についてはその濃度と血流速度の関係が報告されていることから、唾液腺への血液の流入速度の変化による唾液量減少の可能性もある。これら2つの因子については、本研究において副次的に認められたものであり、新たな唾液減少関連因子として今後さらなる研究が必要であると考えられる。

以上より、本研究において B3AR 遺伝子型新たな唾液量減少関連因子となることが示唆された。この結果も含め、縦断的解析による唾液減少の予後の予測には、これまでに報告されたそれぞれの作用機序を考慮する必要がある、性差や B3AR 遺伝子型といった変化のない要因が影響することが示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 濃野要、葭原明弘、金子 昇、伊藤加代子、船山さおり、溝口奈菜、宮崎秀夫
2. 発表標題 地域在住高齢者における安静時唾液量と 3 adrenergic receptor 遺伝子多型の関連
3. 学会等名 第66回 口腔衛生学会・総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 溝口奈菜、濃野 要、金子 昇、小川祐司、葭原明弘
2. 発表標題 地域在住高齢者における唾液量と血中コレステロールの関連
3. 学会等名 甲信越北陸口腔保健研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Nohno K, Yoshihara A, Kaneko N, Ogawa H.
2. 発表標題 Beta-3 Adrenergic Receptor Gene is associated with Depressive Hyposalivation.
3. 学会等名 2020 International Association for Dental Research (国際学会)
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	金子 昇 (Kaneko Noboru) (00397126)	新潟大学・医歯学系・助教 (13101)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分 担 者	伊藤 加代子 (Ito Kayoko) (80401735)	新潟大学・医歯学総合病院・助教 (13101)	