

平成 21 年 3 月 31 日現在

研究種目：基盤研究（C）
 研究期間：2005～2008
 課題番号：17592177
 研究課題名（和文） 全身的骨代謝異常を反映する顎骨特異的指標の解明と、廃用症候群予防への応用
 研究課題名（英文） A elucidation of oral bone index reflecting systemic bone metabolism disorders and application for prevention of disuse atrophy
 研究代表者
 葭原 明弘（YOSHIHARA AKIHIRO）
 新潟大学・医歯学系・准教授
 研究者番号：50201033

研究成果の概要：

本調査は、全身的骨代謝異常に関連する顎骨特異的指標の解明、および口腔内の健康状態が、身体的活動量と骨代謝の関連に及ぼす影響の解明、を目的としている。75 歳以上の後期高齢者を対象に、血清値、尿値、下顎下縁皮質骨形態分類、咬合状態等の口腔状態を測定した。その結果、下顎骨下縁皮質骨形態分類は、全身の骨代謝を表す指標として有効であった。また Eichner index が運動機能との関連が認められた。さらに、唾液性状、歯周疾患、および根面う蝕は腎機能と関連していた。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2005 年度	800,000	0	800,000
2006 年度	800,000	0	800,000
2007 年度	800,000	240,000	1,040,000
2008 年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
総計	3,400,000	540,000	3,940,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：歯学・社会系歯学

キーワード：骨代謝、高齢者、廃用症候群

1. 研究開始当初の背景

後期高齢者における廃用症候群の増大が課題となっている。廃用症候群の主な症状は運動障害、自立神経障害、循環・呼吸障害、精神障害等があり、予防に対しては、医学のみならず、多くの関係分野による学際的なアプローチが必要とされている。廃用症候群の

主要症状である運動機能障害については骨粗鬆症などの骨代謝異常が大きく関与しており、さらに、活動能力の低下や不活発な生活とともに悪循環を形成し、ひいては寝たきりを生み出している。

2. 研究の目的

本調査は、全身的骨代謝異常に関連する顎骨特異的指標の解明、および残存歯数や顎骨骨量等をはじめとする口腔内の健康状態が、身体的活動量と骨代謝の関連に及ぼす影響の解明、を目的としている。

3. 研究の方法

75歳以上の後期高齢者を対象に、血清尿酸値、血清クレアチニン値、血清ナトリウム値、血清カリウム値、血清尿酸素値、骨形成 Marker として「血清中の骨型アルカリフォスファターゼ(S-BAP)」, 骨吸収 Marker として「尿中の I 型コラーゲン架橋 N 末端テロペプチド(U-NTX)」を採用した。アンギオテンシン変換酵素遺伝子 I/D 多型を決定した。血清中アルブミン濃度、IgG 濃度、総コレステロール濃度を測定した。刺激唾液流量、唾液牽糸性を測定した。慢性的な脱水症状を示す血清中尿酸値と唾液の流量および牽糸性(糸引き度)との関連を評価した。また、顎骨のレントゲンの評価として「下顎下縁皮質骨形態分類」を用いた。「下顎下縁皮質骨形態分類」とは、パノラマ X 線写真上での下顎下縁皮質骨の幅径と皮質骨断裂の所見を視覚的に形態分類したものである。形態分類は以下に示したように 3 分類される。

1 型 (C1): 両側皮質骨の内側表面がスムーズである。

2 型 (C2): 皮質骨の内側表面は不規則となり、内側近傍の皮質骨内部に線状の吸収を認める。

3 型 (C3): 皮質骨全体にわたり、高度な線状の吸収と皮質骨の断裂を認める。

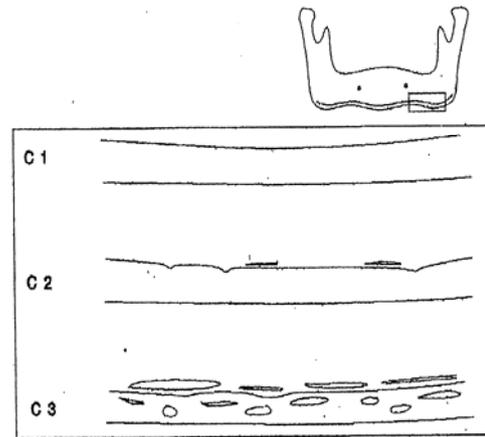


図 1 下顎下縁皮質骨形態分類

全身的骨代謝を表す骨形成 Marker および骨吸収 Marker の測定をおこなった。運動機能に関連する項目として、握力、膝下伸展力、ステッピング、開眼片足立ち、10m 歩行スピードを測定した。さらに、採血を行い骨代謝関連マーカーを測定した。口腔内の状況に関する項目として、Eichner index を採用し、上下顎の残存歯の咬合状態を支持域の数により評価することとした。

4. 研究成果

「下顎下縁皮質骨形態分類」を男女間で比較した場合、女性のほうが「異常所見あり(2 型、3 型)」と判定される割合が高かった(χ^2 検定, $p < 0.001$)。

骨形成 Marker (S-BAP) の値は、1 型: 22.1 ± 6.2 U/l, 2 型: 27.0 ± 9.9 U/l, 3 型: 29.7 ± 10.8 U/l であった (Scheffe の多重比較, 1 型 vs 2 型: $p < 0.05$ 1 型 vs 3 型: $p < 0.01$ 2 型 vs 3 型: NS) (図 2)。

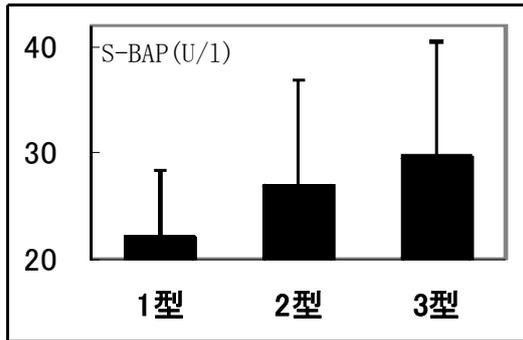


図2 パノラマ XP 所見と骨型アルカリフォスファターゼ (S-BAP) との関連 (1 型 vs 2 型: $p < 0.05$ 1 型 vs 3 型: $p < 0.01$ 2 型 vs 3 型: NS)

骨吸収 Marker (U-NTX) の値は, 1 型: $28.9 \pm 10.6 \text{ nM BCE/mM} \cdot \text{Cr}$, 2 型: $38.8 \pm 17.1 \text{ nM BCE/mM} \cdot \text{Cr}$, 3 型: $52.2 \pm 20.3 \text{ nM BCE/mM} \cdot \text{Cr}$ であった。多重比較を行うと, 1 型 vs 2 型: $p < 0.01$ 1 型 vs 3 型: $p < 0.001$ 2 型 vs 3 型: $p < 0.01$ であった (図 3)。

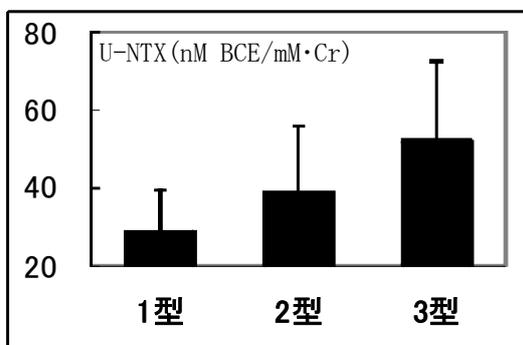


図3 パノラマ XP 所見と I 型コラーゲン架橋 N 末端テロペプチド (U-NTX) との関連 (1 型 vs 2 型: $p < 0.01$ 1 型 vs 3 型: $p < 0.001$ 2 型 vs 3 型: $p < 0.01$)

「下顎下縁皮質骨形態分類」と骨形成 Marker および骨吸収 Marker との関連をみたところ, 下顎下縁皮質骨に異常所見がみられる群 (2 型, 3 型) は, 正常群 (1 型) と比較して,

有意に Marker 値が亢進していた。

さらに, 重回帰分析で性別を調整した結果, 従属変数の骨形成 Marker (S-BAP) または骨吸収 Marker (U-NTX) に関して, 「下顎下縁皮質骨形態分類」は有意な独立変数であった (S-BAP: $\beta = 0.202$, $p < 0.05$), (U-NTX: $\beta = 0.179$, $p < 0.05$)。

唾液の牽糸性は, ロジスティック回帰分析により, 性別, 現在歯数, 喫煙経験, 刺激唾液流量を調整した後も血清尿酸値と有意な関連 (Odds 比: 2.06, $p = 0.04$) が認められた。また, 牽糸性および血清尿酸値は, 腎臓機能を示す血清中クレアチニン, 尿窒素, ナトリウム, カリウムと性別で調整した後も有意な関連が認められた。

さらに, 本調査では, 刺激唾液の牽糸性が, 慢性脱水症状を示すマーカーと関連が認められ, さらに腎機能との関連も示された。脱水症状は高齢者に多いことが知られており, 全身状態が唾液性状に現れることを示唆している。重回帰分析の結果, クレアチニクリアランスと血清オステオカルシンが, 6mm 以上のアタッチメントレベルの部位数の占める割合と有意であった。それぞれ, 標準化された係数は, 0.26 ($p = 0.015$) と -0.27 ($p = 0.006$) であった。歯周病は, 腎機能と骨代謝標識と関係していることを示唆している。6 年間の根面う蝕の発症歯数は 6 年間の血清アルブミン値の変化量と統計学的に有意な関連が認められ, 標準化係数は, -0.148 ($p = 0.024$) であった。本調査結果から, 血清アルブミンが根面う蝕の発症に対する良い標識であることが確認された。血清アルブミン値は高齢者の栄養状態や基礎疾患の有無を表している。全身的な栄養状態が根面う蝕に関連していることが経年調査からも明らかになった。

握力のアンギオテンシン変換酵素遺伝子

I/D 多型に対する標準偏回帰係数 (β) は、ID 型に対して 0.09 ($p=0.022$), II 型に対して 0.12 ($p=0.004$) であった。10mm 歩行スピードについてみると、標準偏回帰係数 (β) は、ID 型に対して-0.11 ($p=0.093$), II 型に対して-0.14 ($p=0.039$) であった。さらに、Eichner index の Class C は開眼片足立ち時間に対して有意な関連が認められた。標準偏回帰係数 (β) は-0.11 ($p=0.0028$) であった。これらのことから、アンジオテンシン変換酵素遺伝子 I/D 多型および交合状態は体力と関連があることが認められた。

下顎骨下縁皮質骨形態分類は、全身の骨代謝を表す指標として有効であった。また関連として Eichner index が運動機能との関連が認められた。さらに、唾液性状、歯周疾患、および根面う蝕は腎機能や栄養状態と関連していた。

本調査の結果から検討し、全身的健康状態と関連する顎骨特異的指標としては、Eichner index および下顎下縁皮質骨形態分類が有効であった。Eichner index は咬合状態を評価する指標である。本調査では特に開眼片足立ちとの関連が認められた。開眼片足立ちは平衡感覚を評価している。片側での咬合は平衡状態の維持に影響を及ぼし、ひいては運動機能の低下に関連することが考えられた。また、下顎下縁皮質骨形態分類は、全身の骨代謝との関連が認められたことから、骨粗鬆症のスクリーニングへの応用が可能ではないかと考えられた。下顎下縁皮質骨形態分類はパノラマレントゲン写真により診断が可能である。歯科医療機関では日常的にパノラマレントゲン写真を撮影していることから、臨床分野での応用が期待できる。

さらに、本調査ではう蝕や歯周病、唾液性状と腎機能との関連が考えられた。慢性腎不全は月単位から年単位で無症状のまま腎機

能の低下を招く場合が多い。さらに、腎機能の低下と共に、血圧の上昇、動脈硬化、骨代謝異常をもたらす可能性が高くなるといわれている。歯周疾患は歯槽骨の吸収による実質欠損を伴う疾患であり、腎機能との関連性が示唆される。今後のさらなる研究により、より具体的なメカニズムについて検討していく必要があるだろう。

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 7 件)

- ① Yoshihara A, Tobina T, Yamaga T, Ayabe M, Yoshitake Y, Kimura Y, Shimada M, Nishimuta M, Nakagawa N, Ohashi M, Hanada N, Tanaka H, Kiyonaga A, Miyazaki H. The physical function is associated weakly with angiotensin converting enzyme gene I/D polymorphism in elderly Japanese subjects. *Gerontology*, 2009, in press, 査読有り
- ② Yoshihara A, Deguchi T, Hanada N, Miyazaki H. Relation of bone turnover markers to periodontal disease and jaw bone morphology in elderly Japanese subjects. *Oral Disease*. 15: 176-181, 2009, 査読有り
- ③ Iwasaki M, Yoshihara A, Hirotoomi T, Ogawa H, Hanada N, Miyazaki H. Longitudinal study on the relationship between serum albumin and periodontal disease. *J Clin Periodontol*. 35(4): 291-296, 2008, 査読有り
- ④ Deguchi T, Yoshihara A, Hanada N, Miyazaki H. Relationship between mandibular inferior cortex and general bone metabolism in older adults. *Osteoporosis Int*. 19: 935-940, 2008, 査読有り.
- ⑤ Yoshihara A, Takano N, Hirotoomi T, Ogawa H, Hanada N, Miyazaki H. Longitudinal relationship between root caries and serum albumin. *J Dent Res*. 86(11): 1115-1119, 2007, 査読有り.
- ⑥ Yoshihara A, Deguchi T, Hanada N, Miyazaki H. Renal function and periodontal disease in elderly Japanese. *J Periodontol*. 78(7): 1241-1248. 2007, 査読有り.
- ⑦ Yoshihara A, Hirotoomi T, Takano N,

Kondo T, Hanada N, Miyazaki H. Serum markers of chronic dehydration are associated with saliva spinability. J Oral Rehabil. 34: 733-738, 2007, 査読有り.

[学会発表] (計 4件)

- ① Yoshihara A, Watanabe R, Hanada N, Miyazaki H. Longitudinal relationship between diet intake and dental diseases in elderly. 86th General Session of the IADR, CA, 2008年7月2-5日.
- ② Yoshihara A, Deguchi T, Hanada N, Miyazaki H. Renal function and periodontal disease in elderly Japanese. 85th General Session of the IADR, USA, 2007年3月21-24日.
- ③ Deguchi T, Yoshihara A, Miyazaki H. Relationship between jawbone mineral density and number of remaining teeth, 84th General Session of the IADR, Australia, 2006年6月27-7月1日.
- ④ Yoshihara A, Hirotsomi T, Takano N, Kondo T, Hanada N, Miyazaki H. The relationship between chronic dehydration and saliva condition, 84th General Session of the IADR, Australia, 2006年6月27-7月1日.

[図書] (計0件)

[産業財産権]

○出願状況 (計0件)

○取得状況 (計0件)

[その他]

6. 研究組織

(1) 研究代表者

葭原 明弘 (YOSHIHARA AKIHIRO)

新潟大学・医歯学系・准教授

研究番号：50201033

(2) 研究分担者

宮崎 秀夫 (MIYAZAKI HIDEO)

新潟大学・医歯学系・教授

研究番号：00157629

(3) 連携研究者

なし