

令和 元年 6月 20日現在

機関番号：17102

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2018

課題番号：17K17375

研究課題名(和文) 認知症の発症・進行に寄与する口腔関連リスク因子の解明

研究課題名(英文) Identification of oral health-related risk factors for development of dementia

研究代表者

竹内 研時 (Takeuchi, Kenji)

九州大学・歯学研究院・共同研究員

研究者番号：10712680

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は平均的な日本人集団である久山町住民の65歳以上高齢者を対象に、様々な共変量の影響を考慮した上で、認知症の発症・進行に寄与する口腔関連リスク因子の検討を行った。これまでほとんど報告が存在しなかった唾液中の酸化ストレスマーカーはアルツハイマー型認知症の者で低値であることが示された。また、これまで認知症発症との関連が多く報告されていた歯数については、脳全体の萎縮度と関連し、歯の本数が減少するに従い高い萎縮度を示した。その一方で、海馬の特異的な萎縮と歯の本数は有意な関連を認めず、歯の喪失がアルツハイマー型など特定の病型の認知症に特異的なリスク因子であることまでは確認されなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

認知症の発症・進行に寄与する口腔関連リスク因子の解明をさらに発展させるため、唾液中の酸化ストレスマーカーを口腔関連の客観的指標として追加し、認知機能低下の客観的指標として核磁気共鳴映像法(MRI)検査に基づく脳萎縮度の判定を採用した点が本研究の学術的新規性と考える。研究成果の社会的意義として、口腔関連指標の中でも特に、歯の喪失は認知症の発症・進行に寄与する可能性が高く、高齢期に先駆けて幼年期・成人期から一貫して歯の喪失予防に努めることが認知症予防に重要であることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：This study clarified oral-related risk factors contributing to the onset and progression of dementia in a community-dwelling adults aged 65 years or over in Hisayama town, adjusting for potential confounders. Salivary oxidative stress markers in Alzheimer's disease patients were significantly lower than those in healthy controls. In linear regression models, tooth loss was significantly positively associated with global brain atrophy, but not hippocampal atrophy, one of the morphological features of Alzheimer's disease.

研究分野：医歯薬学

キーワード：認知症 歯数 酸化ストレス MRI

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

認知症は世界的な健康問題であり、国際アルツハイマー病協会 (Alzheimer's Disease International) が 2015 年 8 月に発表した「World Alzheimer Report 2015」によると、全世界で約 4,680 万人の者が認知症を患っており、毎年新たに約 990 万人の者が認知症を発症している。特に日本は 2016 年現在の高齢化率 (総人口に占める 65 歳以上人口割合) が 27.3% と主要国の中で最も高く、この 20 年間で高齢化率が約 2 倍に増加したのに伴い、認知症高齢者数が急増している (総務省統計局「人口推計 平成 28 年 9 月概算値」)。厚生労働省が 2015 年 1 月に発表した推計では、2012 年には 462 万人 (約 7 人に 1 人) であった認知症高齢者は 2025 年には約 700 万人 (65 歳以上の約 5 人に 1 人) に達するとされている。また、2013 年の国民生活基礎調査 (厚生労働省) の報告では認知症は高齢者の要介護原因の第 2 位であり、認知症高齢者の増加を背景とした要介護認定者の増加も、介護・医療費などの社会保障費の急増の観点からも対処すべき重大な社会問題となっている。

近年、高齢者の認知症発症や認知機能低下に対し、歯の数や歯周病、噛み合わせといった口腔の状態・機能が関連するという報告が国内外で増えつつある (Yamamoto et al, Psychosom Med 2012; Kimura et al, Geriatr Gerontol Int 2013; Gil-Montoya et al, J Periodontol 2015; Okamoto et al, J Alzheimers Dis 2015; Stewart et al, J Am Geriatr Soc 2015)。しかし、その多くは横断研究であり、また縦断研究であったとしても対象者数や一般化代表性の問題、認知症診断基準の違いなどから一貫した結論には至っていない。中でも特に報告数が多い歯の数との関連の有無についても、近年のシステムティックレビューの中で、その結論は一致していない (Cerutti-Kopplin et al, JDR Clin Trans Res 2016; Wu et al, J Am Geriatr Soc 2016)。

2. 研究の目的

認知症の発症・進行に寄与する口腔関連リスク因子の解明をさらに発展させるため、これまでほとんど報告がされてこなかった唾液中の酸化ストレスマーカーと認知症との関連を検証することを目的とした (研究)。また、これまでの研究から提唱された口腔関連リスク因子の中で最も報告数の多い歯数が、核磁気共鳴映像法 (MRI) 検査の判定に基づく脳萎縮と関連するかについても日本の平均的な地域在住高齢者集団を対象に検討することとした (研究)。

3. 研究の方法

(1) 対象

対象は平成 24 年度の久山町生活習慣病予防健診 (歯科健診含む) を受診した 65 歳以上高齢者である。その中から、直近 5 年間でアルツハイマー型認知症を発症した者 40 名 (平均年齢 73.7 歳、男女比 0.67) と同健診受診者の中から性・年齢をマッチングさせたコントロール者 40 名 (平均年齢 74.2 歳、男女比 0.67) の唾液検体を対象に研究 を行った。また、同健診受診者の中で久山町高齢者調査で頭部 MRI 検査を受診した 1,052 名の成績を対象に研究 の解析を行った。

本研究は九州大学倫理審査委員会の審査・承認を経て行われ、全研究参加者から署名によるインフォームドコンセントが得られた。

(2) 歯科健診

米国の第三次国民健康栄養調査の手法に基づき (Brown et al, J Dent Res 1996)、キャリブレーションを行った複数の歯科医師により口腔内診査が実施され、歯数を計測した。

(3) 酸化ストレスマーカー測定

歯科健診時に採取し、-80 で保存済みの唾液検体を対象に、フリーラジカル解析装置 Free Carrio Duo を用い酸化ストレスと抗酸化力の測定を行った。その際、酸化ストレスの測定は d-ROMs テストにて代謝産物の ROOH を捉えて酸化ストレス測定として定量化し、抗酸化力の測定は抗酸化マーカーである BAP テストにて鉄への還元力を抗酸化力として数値化した。

(4) 認知症診断

各対象者を医師が面接し、ほぼ同一の 2 段階方式の調査を行った。スクリーニング調査 (神経心理学的検査・改変長谷川式認知症スケール・Mini-Mental State Examination など) で認知症が疑われる者に対して 2 次調査を行い、米国精神医学会の『精神障害の診断・統計マニュアル』第 3 版改訂版 (DSM-III-R) で臨床的に認知症の有無を診断した。また、アルツハイマー型認知症の病型診断には、米国国立神経疾患・脳卒中研究所およびアルツハイマー病・関連障害協会によるアルツハイマー病診断基準 (NINCDS-ADRDA) を用いた。

(5) 頭部 MRI 評価

頭部 MRI を画像解析ソフトウェア (VBM8、FSL FIRST) を用いて解析し、頭蓋内容積 (ICV)、全脳容積 (TBV)、海馬容積 (HV) を測定した。脳萎縮の程度は、TBV/ICV 比 (脳全体の萎縮の指標)、HV/ICV 比 (海馬萎縮の指標)、HV/TBV 比 (全脳の中で海馬に特異的な萎縮がみられるかどうかの指標) の 3 つの指標を用いて評価を行った。

(6)共変量測定

問診と自記式質問紙にて、対象者の性別や年齢、体重、身長、職業といった人口統計学的な特性に加え、喫煙や飲酒といった生活習慣に関する調査を行った。

(7)解析

酸化ストレスマーカーの値について、アルツハイマー型認知症群とコントロール群による比較を Mann-Whitney の *U* 検定を用いて行った。また、TBV/ICV 比・HV/ICV 比・HV/TBV 比をそれぞれ従属変数に、歯数を独立変数、性別や年齢、社会経済状態、既往歴、生活習慣を共変量として投入した重回帰分析を行い、歯数と脳萎縮の関連を検討した。解析は、SPSS version 23 (IBM SPSS Japan, Tokyo, Japan) を用いて行った。統計学的有意差は $P < 0.05$ と定めた。本研究は STROBE ガイドラインに準拠して行われた。

4. 研究成果

(1)酸化ストレスマーカーと認知症との関連

アルツハイマー型認知症群とコントロール群の d-ROM の値はそれぞれ 25.7 ± 1.8 と 24.4 ± 2.9 であった。また、AD 患者集団とコントロール集団の BAP の値はそれぞれ 3390.3 ± 936.4 と 3759.1 ± 1253.3 であった。AD 患者集団はコントロール集団と比べて d-ROM は高い値を示し(図 1)、BAP は低い値を示したが(図 2)、それぞれ有意差は認めなかった ($P > 0.05$)。

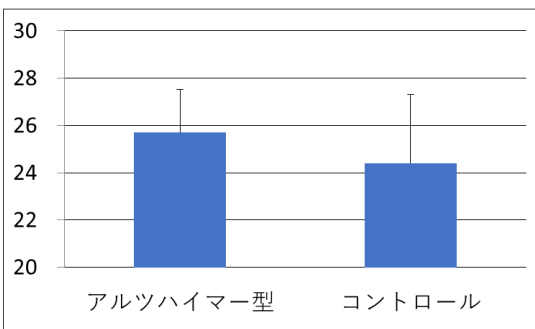


図 1. アルツハイマー型認知症群とコントロール群の d-ROM 値比較

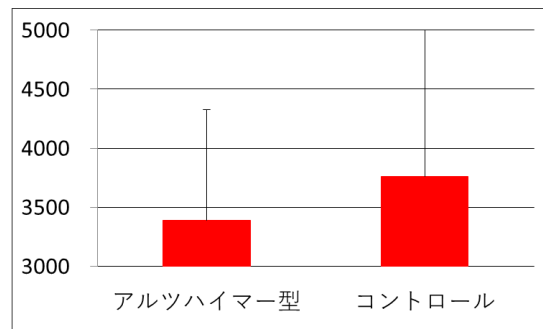


図 2. アルツハイマー型認知症群とコントロール群の BAP 値比較

(2)歯数と脳萎縮の関連

TBV/ICV 比は、28 歯以上群が 78.8%、20-27 歯群が 78.3%、10-19 歯群が 78.0%、1-9 歯群が 77.2%、0 歯群が 77.0%と、歯の本数が少なくなるにつれ低い値を示す傾向が見られた(図 3)。HV/ICV 比と HV/TBV 比についても同様の傾向を示した(図 4、5)。

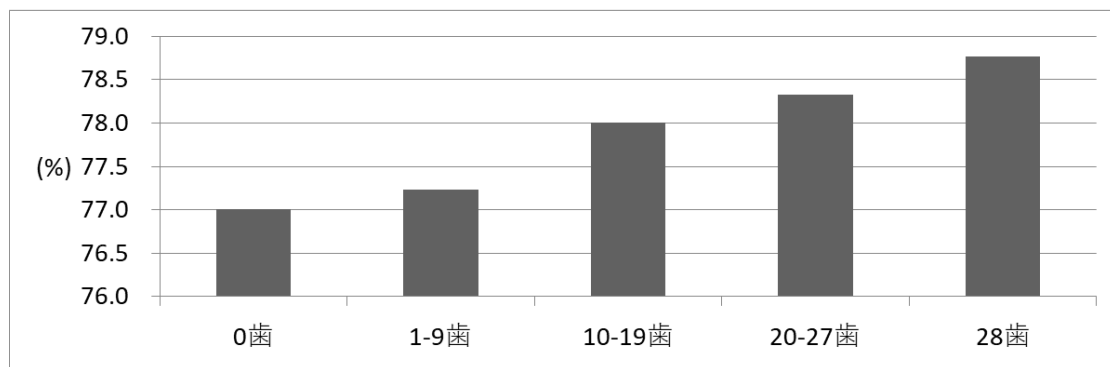


図 3. TBV/ICV 比と歯の本数の関係

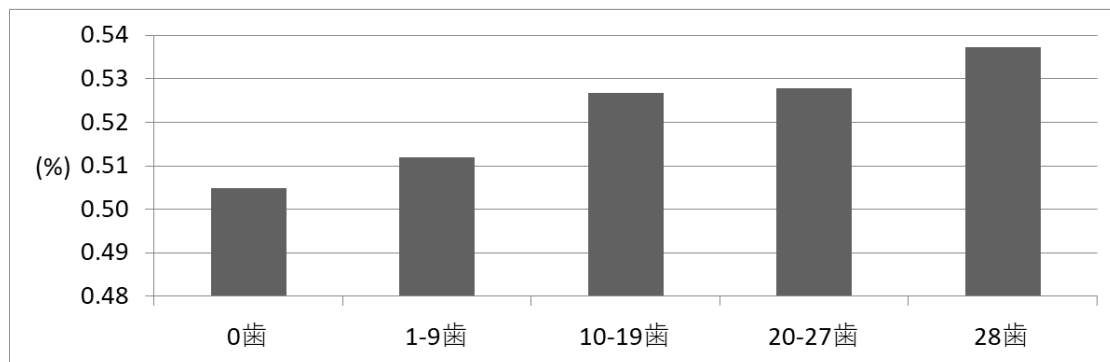


図 4. HV/ICV 比と歯の本数の関係

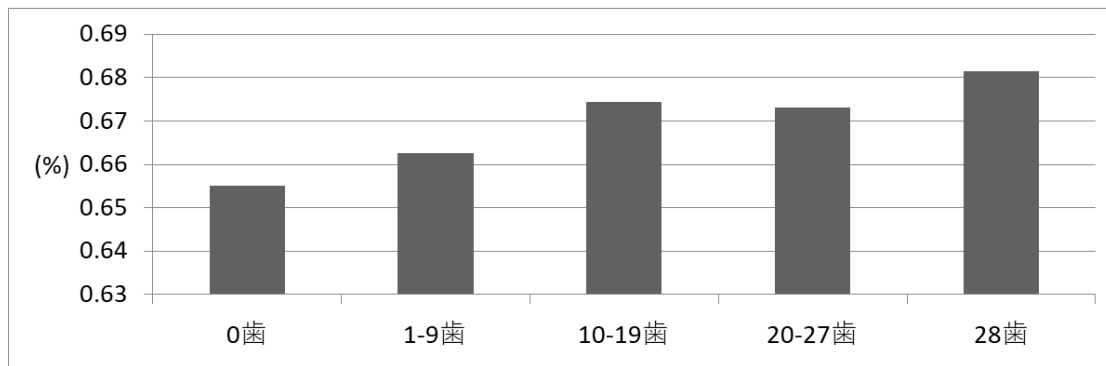


図 5. HV/TBV 比と歯の本数の関係

多変量解析にて、性別や年齢、社会経済状態、既往歴、生活習慣等を調整した結果、28 歯以上群に比べ、0 歯群は TBV/ICV 比が有意に低くなった (表)。HV/ICV 比と HV/TBV 比については有意差を認めなかった。

表. 重回帰分析による歯の本数と脳萎縮の関係

	TBV/ICV 比			HV/ICV 比		HV/TBV 比			
	SE	<i>P</i> value		SE	<i>P</i> value	SE	<i>P</i> value		
歯の本数 (reference: 28歯)									
0歯	-0.593	0.278	0.033	-0.013	0.010	0.165	-0.012	0.012	0.315
1-9歯	-0.465	0.244	0.057	-0.004	0.008	0.597	-0.001	0.010	0.910
10-19歯	-0.242	0.204	0.236	-0.004	0.007	0.609	-0.003	0.009	0.753
20-27歯	-0.182	0.180	0.314	-0.007	0.006	0.235	-0.008	0.008	0.290

性別、年齢、職業、Body Mass Index、高血圧の有無、喫煙習慣、飲酒習慣、運動習慣を調整

本研究から、平均的な日本人集団である久山町住民を対象に、様々な共変量の影響を考慮した上で、認知症の発症・進行に寄与する口腔関連リスク因子の存在が明らかとなった。特に、唾液中の酸化ストレスマーカーがアルツハイマー型認知症の者で低値となることは、われわれが知る限り初めて確認された。しかし、その傾向には有意差を認めなかった。その理由の一つは、本研究の解析対象となったアルツハイマー型認知症発症者の数が少なかったことが考えられ、今後長期フォローアップの中で発症者数が増えた段階で再検討が必要である。また、酸化ストレスはアルツハイマー型認知症の病理カスケードの早期段階の変化であることが過去の研究で示唆されていることから (Nunomura et al, J Neuropathol Exp Neurol 2012) 認知症未発症者を唾液中の酸化ストレスマーカーの高低で分け、各群のアルツハイマー型認知症の罹患率を比較するような研究も今後必要となる。

これまで、認知症発症との関連が多く報告されていた歯数については、脳全体の萎縮度と関連し、歯の本数が減少するに従い高い萎縮度を示した。特に、28 歯有する者に比べ、0 歯の者は共変量の影響を加味した上でも約 0.6%萎縮度が高いことが確認された。その一方で、海馬の特異的な萎縮と歯の本数は有意な関連を認めず、歯の喪失がアルツハイマー型など特定の病型の認知症に特異的なリスク因子であることまでは確認されなかった。過去のわれわれの報告 (Takeuchi et al, J Am Geriatr Soc 2017) と併せて、歯の喪失は認知症の発症・進行に寄与する可能性が高く、ライフコースを通じて歯の喪失予防に努めることが重要であると考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 4 件)

(1) [Takeuchi K](#), Matsumoto K, Furuta M, Fukuyama S, Takeshita T, Ogata H, Suma S, Shibata Y, Shimazaki Y, Hata J, Ninomiya T, Nakanishi Y, Inoue H, Yamashita Y. Periodontitis is associated with chronic obstructive pulmonary disease. J Dent Res, 査読有, 2019, 98, 534-540. DOI: 10.1177/0022034519833630.

(2) [Takeuchi K](#), Izumi M, Furuta M, Takeshita T, Shibata Y, Kageyama S, Okabe Y, Akifusa S, Ganaha S, Yamashita Y. Denture Wearing Moderates the Association between Aspiration Risk and Incident Pneumonia in Older Nursing Home Residents: A Prospective Cohort Study. Int J Environ Res Public Health, 査読有, 2019, 16, E554. DOI: 10.3390/ijerph16040554.

(3) [Takeuchi K](#), Matsumoto K, Furuta M, Fukuyama S, Takeshita T, Ogata H, Suma S, Shibata Y, Shimazaki Y, Hata J, Ninomiya T, Nakanishi Y, Inoue H, Yamashita Y. Periodontal status and lung function decline in the community: the Hisayama study. Sci Rep, 査読有, 2018,

8, 13354. DOI: 10.1038/s41598-018-31610-3.

(4)Takeuchi K, Furuta M, Okabe Y, Suma S, Takeshita T, Akifusa S, Adachi M, Kinoshita T, Kikutani T, Yamashita Y. Swallowing disorders and 1-year functional decline in community-dwelling older adults receiving home care. J Oral Rehabil, 査読有, 2017, 44, 982-987. DOI: 10.1111/joor.12577.

〔学会発表〕(計 5 件)

(1)竹内研時, 泉繭依, 古田美智子, 竹下徹, 柴田 幸江, 影山 伸哉, 岡部優花, 秋房 住郎, 我那覇生純, 山下喜久. 施設入所高齢者における義歯利用と肺炎発症の関連. 第 29 回日本疫学会学術総会, 2019.

(2)Takeuchi K, Matsumoto K, Furuta M, Fukuyama S, Takeshita T, Ogata H, Suma S, Shibata Y, Shimazaki Y, Hata J, Ninomya T, Yamashita Y. Periodontal Status and Lung Function in Middle-Aged and Older Adults. The 96th IADR General Session & Exhibition, 2018.

(3)竹内研時, 古田美智子, 須磨紫乃, 秦淳, 二宮利治, 山下喜久. 地域一般住民における呼吸機能低下に及ぼす歯周病の影響の検討. 第 76 回日本公衆衛生学会総会, 2017.

(4)田中照彦, 竹内研時, 古田美智子, 須磨紫乃, 竹下徹, 嶋崎義浩, 品川隆, 山下喜久. メタボリックシンドロームの発症と歯周病および口腔保健行動との関連: 5 年間の後ろ向きコホート研究. 第 66 回日本口腔衛生学会総会, 2017.

(5)須磨紫乃, 古田美智子, 竹内研時, 岩佐康行, 山下喜久. 要介護高齢者における義歯の装着と認知機能との関連. 第 66 回日本口腔衛生学会総会, 2017.

〔図書〕(計 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年:

国内外の別:

取得状況(計 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

取得年:

国内外の別:

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究代表者

氏名: 竹内 研時

ローマ字氏名: Takeuchi Kenji

所属研究機関名: 九州大学

部局名: 歯学研究院

職名: 共同研究員

研究者番号(8桁): 10712680

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。