

令和 5 年 6 月 5 日現在

機関番号：37111

研究種目：挑戦的研究(萌芽)

研究期間：2017～2022

課題番号：17K19859

研究課題名(和文)介護要因の主要病態に潜在する歯周病原菌と認知機能低下・フレイルとの探索的関連解析

研究課題名(英文) Exploratory investigations of the association between infecting periodontal pathogens related to major pathophysiological factors of nursing care and cognitive impairment and frailty

研究代表者

大倉 義文 (Okura, Yoshifumi)

福岡大学・医学部・教授

研究者番号：80352293

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 5,000,000円

研究成果の概要(和文)：要介護状態における脳梗塞・認知機能・フレイル(虚弱性)の関連因子と歯科領域の慢性炎症や口腔機能低下との関連性を明らかにすることは高齢社会の中で注目されている研究課題である。本研究でわれわれは、高齢者施設入所者等を対象とした口腔ケアプログラム後の脳梗塞・認知機能・フレイル(虚弱性)の関連因子の変化や歯周病原細菌(14菌株)の血清IgG抗体価の変化との関連の他、口腔機能向上プログラム課題に関連した探索的解析として大脳前頭前野の認知機能局在部位の活性化に伴う認知機能・学習効率の変化に関して新しい知見を見出しそれらの成果の発表を行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究において見出した新たな知見は、口腔ケア・歯科治療がもたらす脳梗塞・認知機能・フレイル(虚弱性)の関連因子の変化や歯周病原細菌に対する非薬物治療のための科学的根拠となりうる。さらに、高齢者施設入所者等を対象とした口腔ケアプログラム・歯科治療による認知機能やフレイル関連ADL(日常活動動作)の低下抑制や向上のための新たな臨床応用につなげられる臨床研究として自己評価している。

研究成果の概要(英文)：It has been attracting attention in the aging society to elucidate the association between factors related to cerebral infarction, cognitive impairment and frailty, and chronic dental inflammation or oral dysfunction in need of nursing care. In this research, we have clarified in older people receiving long-term care in the facilities that (1) new findings on changes in risk factors related to cerebral infarction, cognitive impairment and frailty after the professional oral care management program, and (2) new findings on features of changes in serum IgG antibody titers against periodontopathic bacteria (14 strains of 9 species), and (3) new findings in terms of enhanced learning efficiency of the Stroop task, which is one of the evaluation tests of executive function and selective attention function, accompanied by the activation of cognitive functional regions of the cerebral prefrontal cortex (PFC) in the exploratory investigation of the oral function improvement programs.

研究分野：社会医学、看護学およびその関連分野

キーワード：認知機能 歯周病原細菌 フレイル 介護要因 大脳前頭前野 慢性炎症 微小脳梗塞 口腔機能低下

1. 研究開始当初の背景

超高齢社会において、認知症を有する患者数は、団塊世代が認知症の好発年齢を迎える 2025 年には約 320 万人になると推定され、長寿化の進展に伴い認知症を含めた介護を必要とする高齢者の割合は飛躍的に増加してくる。介護状態に陥る高齢者数の低減のために、「介護予防」や「サルコペニア（筋肉減少症）」「ロコモティブシンドローム（運動器症候群）」「フレイル（虚弱性）」の各病態に対する取組が進められ、一部の取組プログラムの有用性（運動習慣による認知機能低下の抑制効果等）は示されているものの、有効な解決法は未だ確立されていない。

介護が必要となる主な要因を形成する脳血管障害(18.5%)と認知症(15.8%)、高齢による衰弱(虚弱)(13.4%)の上位3つの病態（厚生労働省平成 25 年度「国民生活基礎調査」）は、歯科領域の慢性炎症や口腔機能低下の関与が強く推測されるものの、その病因解析はほとんど進んでいない。

介護要因の主要病態（脳血管障害と認知症、高齢による衰弱）に潜在する脳梗塞・認知機能・フレイル（虚弱性）の病態と歯科領域の慢性炎症や口腔機能低下等との関連には、「細菌学」や免疫応答や炎症性サイトカイン等が関与する「免疫学」とともに、「動脈硬化学・血管病態学」「脳神経科学」等の複数の学術領域が関連しており、それらの学術領域の融合や深化につながる可能性が示唆される。また、歯科領域の慢性炎症や口腔機能低下に伴う潜在的な A)炎症指標・炎症性サイトカイン、B)微小脳梗塞・認知機能関連因子、C)歯周病原細菌(14 菌株)等の変化について分析解析することで、重層的な学術体系における新たな知見や関連性が見出されることが期待される。

2. 研究の目的

本研究は、要介護状態の主要病態に関わる脳梗塞・認知機能・フレイル（虚弱性）の関連因子について、歯科領域の慢性炎症や口腔機能低下の変化との関連性を明らかにすることが目的である。さらに、口腔ケア・歯科治療がもたらす認知機能・フレイル関連 ADL(日常活動動作)の改善効果の検証とともに、歯周病原細菌の量を反映する歯周病原細菌血清 IgG 抗体価の変化と血中の炎症性サイトカインや認知機能関連因子の変化との関連性を明らかにすることを目的として実施した。

3. 研究の方法

(1)口腔ケア・歯科治療による炎症指標・炎症性サイトカインの変化の解析

本研究では、あらかじめインフォームドコンセントを得た介護を必要とする高齢者施設入所者を対象に、日常的な口腔ケア期間の後に歯科医師・歯科衛生士による専門的口腔ケア・歯科治療を実施した。専門的口腔ケア・歯科治療による炎症指標・炎症性サイトカインの変化を検討するために、血中の①白血球数、②高感度 CRP 値、③IL-6 値、④TNF- α 値、⑤プロカルシトニン値を測定した。

(2)口腔ケア・歯科治療による微小脳梗塞・認知機能関連因子の変化の解析

上記の介護を必要とする高齢者施設入所者を対象とし、日常的な口腔ケア期間の後に歯科医師・歯科衛生士による専門的口腔ケア・歯科治療を実施した。専門的口腔ケア・歯科治療による微小脳梗塞・認知機能関連因子の変化を検討するために、血中の⑥PC-Acro（細胞障害物質アクロレイン抱合体）値、⑦PTX3(Pentraxin3) 値、⑧BDNF (Brain derived neurotropic factor) 値、⑨IGF-1(Insulin-like growth factor-1) 値を測定した。

(3)口腔ケア・歯科治療による歯周病原細菌(14 菌株)の変化の解析

上記の高齢者施設入所者を対象とした日常的な口腔ケア期間の後に、歯科医師・歯科衛生士による専門的口腔ケア・歯科治療を実施し、専門的口腔ケア・歯科治療による歯周病原細菌 14 菌株の変化を検討するために、歯周病原細菌の量と比例する⑩歯周病原細菌 [P.gingivalis (Pg) 等] の血清 IgG 抗体価(14 菌株)を測定した。血清 IgG 抗体価は、2 点測定 (Duplicate) で 3 回測定した測定値の平均値を算出し、健常者の標準血清を ± 0 として値 1 が+2SD(-1 は-2SD)に対応するように標準値を算出し解析に用いた。

(4) 要介護状態に潜在する口腔フレイル改善のための口腔機能向上プログラムと認知機能との関連解析

本研究では、成人男性 18 名 (19~51 歳) を対象に非侵襲的な脳機能イメージングである近赤外線分光法 (NIRS) を用い、要介護状態に潜在する口腔フレイル改善のための口腔機能向上プログラムの一つである歯肉マッサージプログラムによる大脳前頭前野の活性変化について検討した。

NIRS 測定は ETG-7100 (日立メディコ社、東京) を用い、被験者の足底を接地する椅子坐位の姿勢で実施し、あらかじめ課題遂行中の実施課題に関連のない体動や発声を控えるように口頭

指示を行った。縦 3 列×横 5 列のプローブ配列のホルダを関心領域 (ROI) である大脳前頭前野 (PFC) の活動変化を検出するために、脳波計測時に用いられる国際 10-20 法における [Fpz] を基準としてホルダの最下列の中心チャンネルを合わせ、最下列を [Fp1] - [Fp2] ラインに平行に配置した。プローブ間は 3 cm 間隔であり、右下 (腹外側) から左上 (背外側) へと配列する 22 チャンネルを設定した。

検査課題と課題構成については、A) 歯肉マッサージプログラムと B) 対照であるコントロールを設定した。A) 歯肉マッサージプログラムでは、課題 1 [1 回目 Stroop 課題 (後述) 60 秒]、課題 2 [歯肉マッサージ (後述) 60 秒]、課題 3 [2 回目 Stroop 課題 60 秒] の順に課題を配置し、各課題の間に 30 秒の安静状態を保つ時間を設定した。B) コントロールでは、課題 2 [歯肉マッサージ (後述) 60 秒] の代わりに、口の前で [歯肉マッサージのふり 60 秒] (歯ブラシを歯肉に当てずに歯肉マッサージの動き) を行った (図 1)。

NIRS の測定データに基づく脳神経の神経活動の定量化指標として、酸素化ヘモグロビン [mm・mm] (以下 oxy-Hb) の計測データを用い、各課題遂行時 (0 秒~60 秒) の oxy-Hb 最大値 [mm・mm] (the value of maximum、以下 oxy-Hb-Vmax) と oxy-Hb 値-時間曲線下面積 [mm・mm・sec] (AUC、the area under the curve、以下 oxy-Hb-AUC60sec) を算出して統計解析に用いた。大脳前頭前野 (PFC) の活性化を伴う認知・学習効率の変化の評価法として、色情報と文字情報のマッチング反応を用いた Stroop 課題 (Color-word matching Stroop task) を用いた。Stroop 課題は日本語で実施し、インクの色 (赤、黄、青、緑の計 4 種類) とは無関係に、色の意味 (赤、黄、青、緑) を表す漢字を印刷した課題シートを用い、被験者は各漢字のインクの色 (漢字そのものの意味ではなく) を解答し、60 秒間でできるだけ多くの正解を答えるように行い、正解数を Stroop 課題における被験者のパフォーマンス指標として統計解析に用いた。

4. 研究成果

(1) 口腔ケア・歯科治療による炎症指標・炎症性サイトカインの変化の解析

高齢者施設入所者 12 名 (男性 2 名、女性 10 名) を対象とした解析では、3 ヶ月間実施した専門的口腔ケア・歯科治療の前後で、炎症指標・炎症性サイトカインである①白血球数 ($5.2 \times 10^3 \pm 1.6 \times 10^3 \rightarrow 5.0 \times 10^3 \pm 1.2 \times 10^3$)、②高感度 CRP 値 ($0.42 \pm 0.52 \rightarrow 0.35 \pm 0.48$)、③血中 IL-6 値 ($2.3 \pm 2.6 \rightarrow 1.70 \pm 1.6$) は低下傾向を示したが、④血中 TNF- α 値 ($5.35 \pm 0.49 \rightarrow 5.33 \pm 0.47$)、⑤血中プロカルシトニン値 ($2.59 \pm 1.26 \rightarrow 2.53 \pm 1.28$) は明らかな変化を認めなかった。

(2) 口腔ケア・歯科治療による微小脳梗塞・認知機能関連因子の変化の解析

高齢者施設入所者 12 名 (男性 2 名、女性 10 名) を対象とした解析では、3 ヶ月間実施した専門的口腔ケア・歯科治療の前後で、微小脳梗塞・認知機能関連因子の指標である⑥血中 PC-Acro (細胞障害物質アクロレイン抱合体) 値 ($58.7 \pm 7.04 \rightarrow 51.3 \pm 9.5$) は低下傾向を示したが、⑦血中 PTX3 (Pentraxin3) 値 ($88.2 \pm 27.4 \rightarrow 97.2 \pm 29.7$) と増加傾向を示した。また、⑧血中 BDNF (Brain derived neurotropic factor) 値 ($14 \times 10^3 \pm 11 \times 10^3 \rightarrow 2.5 \times 10^3 \pm 2.8 \times 10^3$) は減少傾向を示したが、⑨血中 IGF-1 (Insulin-like growth factor-1) 値 ($68.8 \pm 27.9 \rightarrow 74.1 \pm 29.2$) は増加傾向を示した。

(3) 口腔ケア・歯科治療による歯周病原細菌 (14 菌株) の変化の解析

高齢者施設入所者 12 名 (男性 2 名、女性 10 名) を対象とした⑩歯周病原細菌 [P.gingivalis (Pg) 等の 14 菌株] の血清 IgG 抗体価は、12 菌株 [AaY4, Aa ATCC29523, Aa SUNY67, Co S3, Ec FDC1073, Fn ATCC25586, Pi ATCC33563, Pi ATCC25611, Pg FDC381, Pg SU63, B.f ATCC43037, AaY5] で減少傾向を示したが、2 菌株 [Td ATCC35405 と Cr ATCC33238] は増加傾向を示した。

(4) 要介護状態に潜在する口腔フレイル改善のための口腔機能向上プログラムと認知機能との関連解析

大脳前頭前野の中の関心領域 (ROI) である左背外側領域 (Lt. DL-PFC) において、(A) 歯肉マッサージプログラム群は明らかな脳血流量の増加を示し (図 1)、脳血流増加の指標である oxy-Hb-AUC60sec の有意な増加を認めたが ($p=0.0104$, 図 2A)、(B) コントロールプログラム群では有意な脳血流量の増加は認められなかった ($p=0.19$, 図 2B)。さらに、(A) 歯肉マッサージプログラム群は、パフォーマンス指標である Stroop 課題における正解数の有意な増加を示したが ($p<0.0001$, 図 3A)、(B) コントロールプログラム群では有意な正解数の増加は認められなかった ($p=0.056$, 図 3B)。

本研究で検討した専門的口腔ケア・歯科治療による (1) 炎症指標・炎症性サイトカインの変化の解析、(2) 微小脳梗塞・認知機能関連因子の変化の解析、(3) 歯周病原細菌の量を反映する歯周病原細菌 (14 菌株) の変化に関する新たな知見は、歯周病原細菌感染のコントロールを伴う炎症や微小脳梗塞・認知機能関連因子の制御の可能性を示唆する萌芽的な研究成果であり、介護要因の主要病態に潜在する認知機能低下・フレイルや歯周病原菌に関する探索的関連解析や口腔フレイル改善を含めた介護要因の病態改善プログラムの臨床応用を進展させる上で重要な

研究成果として位置づけられる。

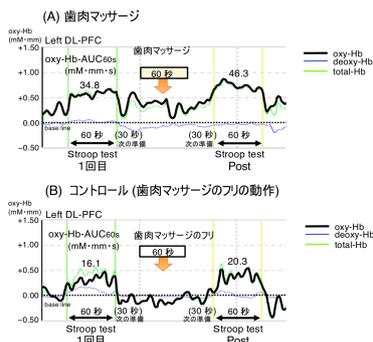


図1. (A)歯肉マッサージプログラムと(B)コントロールプログラムによる代表的な脳血流測定データ

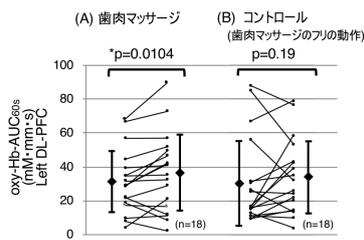


図2. (A)歯肉マッサージプログラムと(B)コントロールプログラムによる左背外側領域(Lt.DL-PFC)のoxy-Hb-AUC60sの変化

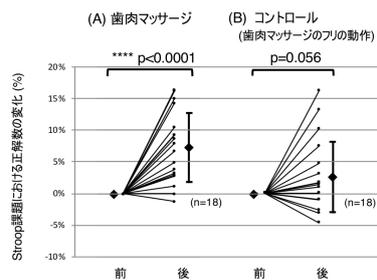


図3. (A)歯肉マッサージプログラムと(B)コントロールプログラムによるStroop課題の正解数の変化

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Okura Yoshifumi、Rikimaru Tetsuya	4. 巻 5
2. 論文標題 Cold Stimuli on the Cheeks Activate the Left Ventrolateral Prefrontal Cortex and Enhance Cognitive Performance	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Cognitive Enhancement	6. 最初と最後の頁 164 ~ 175
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s41465-020-00192-2	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Okura Yoshifumi、 Rikimaru Tetsuya	4. 巻 44
2. 論文標題 Trigeminal nerve-related cold stimuli activate the cerebral prefrontal cortex regions related to cognitive performance	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J. Fukuoka Dent. Coll.	6. 最初と最後の頁 85-96
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Rikimaru Tetsuya、Okura Yoshifumi	4. 巻 -
2. 論文標題 Intra oral gingival massage activates human cerebral prefrontal cortex and enhances cognitive performance	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Oral Science International	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/osi2.1175	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 大倉 義文、力丸 哲也
2. 発表標題 Tongue muscle training program elicits increased activity of the cognitive localized regions in the cerebral prefrontal cortex（舌筋トレーニング課題は大脳前頭前野の認知機能局在部位の活性化に関連する）
3. 学会等名 第43回日本神経科学大会
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	力丸 哲也 (Rikimaru Tetsuya) (10299589)	福岡医療短期大学・歯科衛生学科・教授 (47131)	
研究 分担者	中園 栄里 (Nakazono Eri) (10343732)	福岡医療短期大学・歯科衛生学科・講師 (47131)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------