科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 3 年 6 月 2 1 日現在

機関番号: 32703

研究種目: 基盤研究(C)(一般)

研究期間: 2018~2020

課題番号: 18K09925

研究課題名(和文)生活習慣病およびフレイル予防改善のための口腔内指標の確定に関する臨床研究

研究課題名(英文)Clinical research on the determination of oral indices for preventive improvement of life-style related diseases and frailty

研究代表者

玉置 勝司 (Katsushi, Tamaki)

神奈川歯科大学・大学院歯学研究科・教授

研究者番号:00155243

交付決定額(研究期間全体):(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文):神奈川歯科大学附属病院を受診した外来患者277名(男性95名、平均68歳、女性182名、平均67歳)を対象とし、口腔内検査及び全身状態検査を実施した.その結果、全身状態と相関するものとして、生活習慣病関連の検査指標から、歯周炎症マーカーの"PISA"と"唾液タンパク"が、オーラルフレイル関連の検査指標から、"舌圧"が示唆された。さらに、対象者は疾患型パターン"44名(男性22名、平均67歳、女性22名、平均68歳)、"虚弱型パターン"66名(男性12名、平均74歳、女性54名、平均70歳)、"併存型パターン"21名(男性9名、平均71歳、女性12名、平均70歳)に分類し分析を進めている。

研究成果の学術的意義や社会的意義 近年、若・中年期以降発症する糖尿病、脂質異常症、メタボリックシンドローム、高血圧などの"生活習慣病" が急増し、早期に急激に健康度が低下し、要介護あるいは死亡する"疾患型パターン"がある。一方、高齢化率 が進み平均寿命が延び、認知症やADL低下など加齢に伴う老年症候群に陥り、その後、要う護そして死 に至る"虚弱型パターン"がある。2014年、高齢者の機能的健康の低下を"フレイル"と命名したが、その進行 状態に応じて、フレイルの中で口腔内に現れるオーラルフレイルの状態がある。ここに歯科が関与し、その状態 の予防すべき重要な役割がある。したがって、歯科でできる効果的な口腔内指標の確定は意義がある。

研究成果の概要(英文): Oral examination and general condition examination were performed on 277 outpatients (95 males, 68 years old on average, 182 females, 67 years old on average) who visited Kanagawa Dental University Hospital. As a result, it was suggested that the periodontal inflammation markers "PISA" and "salivary protein" were correlated with the general condition, and "tongue pressure" was suggested from the oral frailty-related test indexes. In addition, the subjects were 44 "disease patterns" (22 males, average 67 years old, 22 females, average 68 years old) and 66 "frailty patterns" (12 males, average 74 years old, 54 females, average). We are proceeding with the analysis by classifying them into 21 (70 years old) and 21 "coexisting patterns" (9 males, 71 years old on average, 12 females, 70 years old on average).

研究分野: 歯科補綴学

キーワード: 生活習慣病 フレイル オーラルフレイル 口腔機能低下症 検査指標 PISA 唾液タンパク 舌圧

1.研究開始当初の背景

近年,口腔疾患と全身疾患の関連性を示唆する報告が多く示されている。特に、我が国の平均寿命、高齢化率の上昇に伴い、疾病や要介護の前段階である"未病"や"フレイル"の予防改善に関して歯科的対応の重要性が注目されている。中でも歯周病と生活習慣病、口腔内の機能低下と全身機能障害について両面からの対応が必要不可欠と考えられる。

(1)本研究の着想に至った経緯

歯周病と生活習慣病を含めた全身の健康との関連が知られているが、そのメカニズムについては未知の部分が多い。生活習慣病として糖尿病や高血圧、脂質異常症などが挙げられるが、その背景には食事や運動の日常生活背景の影響が示されている。一方、我が国の平均寿命、高齢化率の上昇に伴い、老化(加齢)に伴う身体機能、心身機能、社会機能の低下状態として"フレイル"が提唱され、全身の健康に密接に関連していると考えられる。今回は、神奈川歯科大学附属病院において、初診患者に対して歯周病とオーラルフレイル検査のみならず、医科的評価、栄養学的評価を実施した。

(2) 関連する国内外の研究動向と本研究の位置づけ

歯周病と生活習慣病の関連は、これまで世界的に多くの発表がなされ、特に糖尿病は歯周病との関連の強い全身疾患であることが知られている。しかしながら、食習慣を含めた生活習慣と歯周病との関連については、疫学的研究は散見されるが、直接的解明のための臨床研究は報告がない。また、フレイル、オーラルフレイルに関する研究動向は、日本老年歯科医学会などで始まったばかりであるが、生活習慣病とフレイル、オーラルフレイルの両方の観点から歯科と医科双方で患者を診る試みは世界初で、本研究の成果は歯科医科連携の新規性の高いモデルとなる。

(3) これまでの研究活動

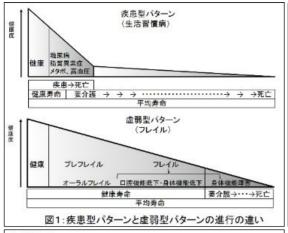
申請者は、東京都健康長寿医療センター研究所が主催する草津町健診に平成 25 年以降参加し、65 歳上の口腔内健診を実施し、平成 28 年からは、同センター研究所と申請者が所属する日本補綴歯科学会との共同研究を締結し、調査分析を行ってきた。また、神奈川県歯科医師会が主催する平成 28 年度神奈川県「口腔ケアによる健康寿命延伸事業」の調査研究検討会にオブザーバーとして参加した。分担研究者(三辺)は、全身疾患関連検査マーカーとしての歯周ポケット面積評価法や糖尿病患者の歯周病スクリーニングのための歯周病リスク診断法を検討してきた。歯周病と糖尿病の医科歯科連携手帳の考案、双方の疾患スクリーニングの有用性に関する多施設調査研究(2013、2015年度神奈川県歯科保健賞研究奨励事業)「口腔の感染、炎症、機能」に基づく歯周病の包括的臨床検査の確立(2016年度日本歯科医学会プロジェクト研究)全国臨床糖尿病医会との2型糖尿病患者の歯周病実態に関する多施設調査研究を行ってきた。

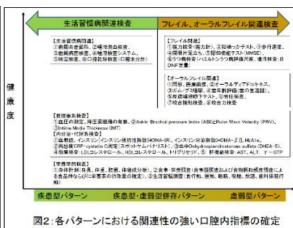
2.研究の目的

本学附属病院の"医科歯科連携センター"で歯科医科両面からの検査と栄養学の観点から食栄養と食習慣に関する横断的調査を行い、患者の生活習慣病・フレイルと関連した歯周病・口腔機能低下症に関する具体的な口腔内指標を確定し、歯科からそれらの指標に基づいた「歯科医科連携による新しい生活習慣病とフレイル予防対策」を社会に発信することである。得られた知見により食栄養と食習慣の観点を加味した口腔内指標に基づいた統合的ケアという全く新しいシステムを構築することで、国民の健康寿命延伸と医療費適正化に貢献することを目的とした。

(1) 本研究の学術的背景、研究課題の核心をなす学術的「問い」

近年、若・中年期以降発症する糖尿病、脂質異常症、メタボリックシンドローム、高血圧などの "生活習慣病(非感染性疾患;non-communicable diseases:NCD)"が急増し、心筋梗塞、脳梗塞、末梢閉塞性動脈疾患などの血管病に陥り、早期に急激な健康度の低下を招くことで要介護あるいは死亡に至る"疾患型パターン"の存在が知られるようになってきた。特に中壮年期の歯周病の罹患、重症化は、高齢期の健康度に大きな影響を及ぼすことが明らかにされつつある。したがって中壮年期や高齢期といったライフステージ毎ではなく、これからはライフコースとして歯科と医科の連携による対応が必須となる。一方、高齢化率が進み平均寿命が延びる日本において、認知症や ADL(activities of daily living)低下など加齢に伴う老年症候群(心身の機能の衰えによる身体的・精神的諸症状)に陥り、その後、要支援、要介護そして死に至る"虚弱型パターン"がある(図1)。2014年に加齢に伴う高齢者の機能的健康の低下は"フレイル(Frailty,虚弱)"と命名されたが、その構成を進行状態に応じて、フレイルの前期としてオーラルフレイル、また、身体機能低下の前に口腔機能低下症を追記した。ここに、歯科が関与するべき重要な役割がある。生活習慣病もフレイルに対応した、早期に歯科でできる効果的な口腔内指標は何かが本研究の核心をなす「問い」である。





(2)本研究の目的および学術的独自性と創造性

本研究では以下の項目を目的とする。

疾患型パターン単独で進行する生活習慣病患者の健康度と口腔内指標の相関性 虚弱型パターン単独で進行するフレイル患者の健康度と口腔内指標の相関性 疾患型・虚弱型併存パターンで進行する患者の健康度と口腔内指標の相関性

歯周病は非感染性疾患(NCDs)の1つである糖尿病の合併症であり、歯周病の重症化は、糖尿病の発症、悪化のリスク因子にもなる。また、糖尿病の疑いを有する歯科受診患者は特に重度歯周病患者で高く、糖尿病患者の歯周病罹患率は一般集団の2~3倍といわれ、疾患型パターンとして、歯科疾患と関連が深い糖尿病に着目することは本研究の対象疾患としての妥当性がある。一方、高齢者の加齢による身体的障害として、運動器の障害であるロコーモーティブ症候群や全身性の骨格筋量および骨格筋力の低下を特徴とするサルコペニアは歩行障害や要介護のリスクが高くなるといわれているが、その前駆症状としては、口腔内に症状が現れるオーラルフレイル、さらに進行し口腔機能に症状が現れる口腔機能低下症などを虚弱型パターンの対象症状として検討することに妥当性はある。さらに、この両者を併存したパターンについての検討もいまだ解明されておらず興味深い所である。今回の研究では上記のパターンに該当する患者の健康度と口腔内指標の相関性の解析は、医科歯科連携センターにおける歯科医師による口腔関連検査に加えて、医師による内科的検査および管理栄養士による食栄養学的評価も行えることが本研究の学術的独自性と創造性の主体となるところである(図2)。

(3) 本研究で何をどのように、どこまで明らかにしようとするのか

【研究計画の概要】

本研究の目的の概略とスケジュールを図3に示す。

問診・医療面接(玉置、三辺)

内分泌代謝・循環器関連検査(青木、三辺)

食事・栄養調査(岩根、倉貫)

口腔内検査(玉置、三辺、槻木) 収集データの解析(山本、星)

これらの検査から、患者を 疾患型パターン、 虚弱型パターン、 併存型パターンに分類し、 それぞれのパターンにおける有効な口腔内指標を統計解析によって判定、確定する。

3 . 研究の方法

【研究計画・方法】

研究方法

(1)対象患者:本学附属病院医科歯科連携センターに来院する 45 歳以上の初診患者を対象とする。対象患者を年代別に、45~55 歳未満、55~65 歳未満、65~75 歳未満、75 歳以上の4群に分け、合計 300 名以上の患者を対象患者とする。

- (2)実施期間:平成30~32年度の3年間とし、平成30、31年度は検査を実施し、計測データを収集する期間とする。平成32年度は、収集した患者の横断的調査結果のとりまとめ作業を行う。
- (3)本研究の目的、方法について十分な説明と同意:本研究は、本学研究倫理審査において 承認された「口腔検査指標と生活習慣病およびオーラルフレイルの指標の関 連の検討」(第 458 番)に基づいて実施する。

(4)検査項目

【生活習慣病関連】

歯周炎症面積、 唾液潜血検査、 歯周病菌検査、 唾液検査システム、 味覚検査、 口腔乾燥検査(口腔水分計)

【オーラルフレイル関連】

問診、医療面接

オーラルディアドコキネス

ガム/グミ咀嚼

歯年齢評価(歯の生涯図)

反復唾液嚥下テスト

舌圧検査

咬合接触検査

咬合力検査

【循環器系検査】

血圧の測定、降圧薬服用の有無

Ankle-Brachial pressure Index (ABI) & Pulse Wave Velocity (PWV)

Intima Media Thickness (IMT)

【内分泌・代謝系検査】

血糖値、インスリン[インスリン抵抗性指数(HOMA-IR)、インスリン分泌指数(HOMA-)]、HbA1c 高感度 CRP・cystatin C 測定(スポットケムバナリスト)

血中 Dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S)

脂質検査:LDL コレステロール、HDL コレステロール、トリグリセリド

肝機能検査:AST、ALT、 - GTP

【その他の関連検査】

握力検査(握力計)

指輪っかテスト

認知機能テスト(改訂長谷川式簡易認知評価スケール)

唾液検査(BDNF定量)

【栄養学的検査】

身体計測(身長、体重、腹囲、体組成分析)

食事・栄養調査(食事歴調査および食物摂取頻度調査による食品群ならびに栄養素の摂取量の 推定)

生活習慣調査(食行動、運動、睡眠、喫煙、飲酒、歯科保健行動)

(5)分析

アウトカムは前糖尿病、プレフレイルを設定し、患者を 疾患型、 虚弱型、 併存型 パターンに分類し、パターン間の口腔内指標の差を検討する。また、差の検討において、口腔内指標以外の指標の差を考慮(調整)するために多変量解析を用い、各パターンに おける口腔内指標と全身の健康度の関連を多変量解析を行った。

4. 研究成果

対象は 2017 年 12 月から 2021 年 3 月までの神奈川歯科大学附属病院を受診し,研究の被検者となることに同意した外来患者を対象とした.口腔内検査(生活習慣病、オーラルフレイル)及び全身状態検査(医科的検査、栄養調査)を実施した.検査対象者は 277 名(男性 95 名、平均年齢 68 歳、女性 182 名、平均年齢 67 歳)を分析対象とした。研究期間において、下記のような成果、雑誌掲載 2 件、学会発表 8 件を発表した。

【論文】

- 1 . Aoyama N, Fujii T, Kida S, Nozawa I, Taniguchi K, Fujiwara M, Iwane T, Tamaki K, Minabe M.Association of periodontal status, number of teeth, and obesity: a cross-sectional study in Japan.J Clin Med. 2021;10(2):E208.doi: 10.3390/jcm10020208. 結論: 歯周病や歯数は肥満と関連する
- 2 . Aoki K, Kamiyama H, Takihata M, Taguri M, Shibata E, Shinoda K, Yoshii T, Nakajima S, Terauchi Y.Endocr J. Effect of liraglutide on lipids in patients with type 2 diabetes: a pilot study. 2020 Sep 28;67(9):957-962. doi:10.1507/endocrj.EJ19-0464. Epub 2020 Jun 16.PMID: 32554954 結論:2型糖尿病患者に、糖尿病治療薬であるリラグルチドを3か月間投与したところ、non-HDL-Cholesterol と計算されたTotal Cholesterol が減少したが、コレステロール合成及び吸収マーカーは変化しなかった。

【学会発表】

1 . Aoyama N, Fujii T, Fujiwara M, Haruta M, Takuma R, Kida S, Tamaki K, Minabe M. Increased level of periodontal inflamed surface area in obese Japanese population. The American Academy of Periodontology 105th annual meeting, 2019. Chicago, USA. 結論:肥満の者ではPISAが上昇していた。

Conclusion: PISA was associated with obesity parameters, while a statistical association between PESA and obesity parameters was not found.

2 . Aoyama N, Fujii T, Fujiwara M, Tamaki K, Minabe M.

Associations among periodontal status, oral frailty and general condition.
13th Asian Pacific Society of Periodontology Meeting. 2019. Kuala Lumpur, Malaysia. 結論:歯周病やオーラルフレイルの状態と全身状態には関連がある。
Conclusion: Periodontal parameter, periodontal inflamed surface area was

conclusion: Periodontal parameter, periodontal inflamed surface area was associated with percent body fat which is one of the parameters in general condition. Oral examination may be useful to predict risks for systemic diseases. Periodontal test and assessment of oral frailty are efficient for general health in early ages.

3.野澤一郎太, 玉置勝司, 藤原基, 青山典生, 藤井利哉, 春田真穂, 岩根泰蔵, 三辺正人 オーラルフレイル検査指標と全身状態との関連性に関する研究

第3報 単変量解析の結果から今後の解析法について

神奈川歯科大学 第 163 回例会 2020 年 6 月 11 日

結論:オーラルフレイル検査(咀嚼能力、滑舌、嚥下、 舌圧)と全身状態の検査項目 (握力、筋肉量)において関連性の高いものが認められた。

4.藤井利哉 青山典生 小澤麻理子 谷口健太郎 喜田さゆり 野澤一郎太 藤原 基 玉置勝司 三辺正人

PISA と全身疾患の指標との相関

第 162 回神奈川歯科大学学会例会 2020.3.11

結論:歯周炎症マーカーである PISA と -GTP をはじめとする全身および口腔のマーカーとの間に相関があることが明らかになった。

5.藤井利哉,青山典生,小澤麻理子,春田真穂,野澤一郎太,太田彩香,玉置勝司,三邉正人

歯周炎症面積と肝機能との関連.

第 63 回春季日本歯周病学会学術大会, 誌上・Web 開催, 2020.5.29-30.

結論:歯周炎症マーカーである PISA と肝機能のマーカーである -GTP に相関があること が示唆された。

6 . Fujii T, Aoyama N, Ozawa M, Kida S, Nozawa I, Fujiwara M, Tamaki K, Minabe M: Systemic parameters associated with periodontal inflamed surfaced area. The American Academy of Periodontology 106th annual meeting, On-line, 2020.11.6. (国際学会)

結論:歯周炎症マーカーである PISA と多くの全身および口腔の疾患マーカーとの間に関連があることが明らかになった。

7.野澤 一郎太、藤原 基、小松 俊司、堤 一輝、玉置 勝司

オーラルフレイルと全身状態の関連性に関する研究 第3報 多変量解析による関連性からの検討、日本老年歯科医学会 第31回学術大会 2020年11月7日、8日

結論:今回の結果から、特に舌機能の検査は全身状態異常との関連性が強く認められ,歯科 領域における検査から全身状態を推測できる重要な検査指標となる可能性が示唆さ れた。

8.野澤一郎太,藤原基,片岡加奈子,平野隆己,平澤滋康,玉置勝司

オーラルフレイルと全身の健康状態の関連性に関する研究 第4報 多変量解析における オーラルフレイル検査指標と全身状態検査指標との関連性の検討、日本補綴歯科学会西 関東支部 2020 年11 月15 日

結論:今回の結果から、特に舌機能の検査は全身状態異常との関連性が強く認められ,歯科領域における検査から全身状態を推測できる重要な検査指標となる可能性が示唆された。

上記の研究成果から、生活習慣病関連の検査指標の中から、全身状態と相関すると考えられる ものとして主に、歯周炎症マーカーである"PISA" および唾液タンパクが示唆された。また、 オーラルフレイル関連の検査指標の中から、主に"舌圧"が示唆された。

さらに、対象者は"疾患型パターン"(生活習慣病該当者)は44名(男性22名、平均年齢67歳、女性22名、平均年齢68歳)"虚弱型パターン"(オーラルフレイル該当者)は66名(男性12名、平均年齢74歳、女性54名、平均年齢70歳)"併存型パターン"(両方該当者)は21名(男性9名、平均年齢71歳、女性12名、平均年齢70歳)に分類され、それぞれのパターンにおける有効な検査指標について現在分析を進めており、その結果は、今後の学会発表、論文で公開する予定である。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計13件(うち招待講演 0件/うち国際学会 0件)

1 . 発表者名

玉置勝司,藤原基,千原晃,呉琳

2 . 発表標題

生活習慣病およびフレイル予防改善のための口腔内指標の確定に関する臨床研究 第2報 生活習慣病とオーラルフレイルの該当患者の年 代別頻度

3.学会等名

第128回日本補綴歯科学会学術大会 札幌 2019.5.12.

4.発表年

2019年

1.発表者名

玉置勝司,藤原基,千原晃,呉琳

2 . 発表標題

生活習慣病およびフレイル予防改善のための口腔内指標の確定に関する臨床研究 第3報 検査結果の年代別傾向

3.学会等名

第30回日本老年歯科医学会学術大会 仙台 2019.6.7.

4.発表年

2019年

1.発表者名

三辺正人,青山典生,藤井利哉,山本裕子,春田真穂,岩根泰蔵,玉置勝司

2 . 発表標題

神奈川歯科大学附属病院医科歯科連携センターにおける口腔と全身疾患発症予防を目指した各種検査の概要

3.学会等名

第19回日本抗加齢医学会総会,横浜,2019.6.14.

4.発表年

2019年

1.発表者名

野澤一郎太,玉置勝司,藤原基,青山典生,藤井利哉,春田真穂,岩根泰蔵,三辺正人

2 . 発表標題

オーラルフレイルの口腔検査指標と全身状態の関連性に関する研究~第1報 検査項目の意義と研究デザインについて

3.学会等名

2019年神奈川歯科大学第160回例会 横須賀10月10日

4.発表年

2019年

1	双丰业夕
	平大石石

野澤一郎太,玉置勝司,藤原基,青山典生,藤井利哉,春田真穂,岩根泰蔵,三辺正人

2 . 発表標題

オーラルフレイルの口腔検査指標と全身状態の関連性に関する研究:第2報検査指標と全身状態との関連性の検討

3.学会等名

2019年神奈川歯科大学第54回総会 横須賀 12月7日

4.発表年

2019年

1.発表者名

野澤一郎太,藤原 基,片岡加奈子,平野隆己,平澤滋康,玉置勝司

2 . 発表標題

オーラルフレイル検査指標と全身状態の予測因子としての可能性に関する研究 第1報その背景と研究デザインについて

3 . 学会等名

2019年度日本補綴歯科学会西関東支部会~. 横浜 2020,1,12.

4.発表年

2019年

1.発表者名

Aoyama N, Fujii T, Fujiwara M, Tamaki K, Minabe M.

2 . 発表標題

Associations among periodontal status, oral frailty and general condition.

3.学会等名

13th Asian Pacific Society of Periodontology Meeting. Sep 28, 2019. Kuala Lumpur, Malaysia.

4.発表年

2019年

1.発表者名

Aoyama N, Fujii T, Fujiwara M, Haruta M, Takuma R, Kida S, Tamaki K, Minabe M.

2.発表標題

Increased level of periodontal inflamed surface area in obese Japanese population.

3 . 学会等名

The American Academy of Periodontology 105th annual meeting, Nov 1-5, 2019. Chicago, USA.

4 . 発表年

2019年

1.発表者名 玉置勝司,青山典生,三辺正人 ,藤原 基,千原 晃,呉 琳
2 . 発表標題 生活習慣病およびフレイル予防改善のための口腔内指標の確定に関する臨床研究 第 1 報
3 . 学会等名 第25回日本未病システム学会学術総会
4 . 発表年 2018年
1.発表者名 玉置勝司、青山典生、藤原 基、千原 晃、呉 琳、三辺正人
2 . 発表標題 神奈川歯科大学附属病院医科歯科連携センターにおけるオーラルフレイル関連検査項目とその結果の概要
3 . 学会等名 第29回日本臨床口腔病理学会・第11回日本口腔検査学会
4 . 発表年 2018年
1.発表者名 玉置勝司,藤原 基,千原 晃,呉 琳
2 . 発表標題 生活習慣病およびフレイル予防改善のための口腔内指標の確定に関する臨床研究 第3報 検査結果の年代別傾向
3.学会等名 第30回日本老年歯科医学会学術大会
4 . 発表年 2019年
1.発表者名 三辺正人,青山典生,山本裕子,藤原 基,玉置勝司
2 . 発表標題 歯周病と生活習慣病およびオーラルフレイルの関連の検討 神奈川歯科大学附属病院医科歯科連携センターでの検査の報告
3.学会等名 神奈川歯科大学学会総会第53回
4 . 発表年 2018年

1	. 発表者名			
	玉置勝司,藤原	基,千原	晃 , 呉	琳

2 . 発表標題 生活習慣病およびフレイル予防改善のための口腔内指標の確定に関する臨床研究第2報

3 . 学会等名

日本補綴歯科学会第128回学術大会

4.発表年

2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

6	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		
	槻木 恵一	神奈川歯科大学・大学院歯学研究科・教授			
研究分担者	(Tsukinoki Keiichi)				
	(00298233)	(32703)			
	三辺 正人	神奈川歯科大学・大学院歯学研究科・教授			
研究分担者	(Minabe Masato)				
	(60148004)	(32703)			
研究分担者	青木 一孝 (Aoki Kazutaka)	神奈川歯科大学・大学院歯学研究科・教授			
	(60336542)	(32703)			
	岩根 泰蔵	神奈川県立保健福祉大学・保健福祉学部・研究員			
研究分担者	(Iwane Taizou)				
	(90353531)	(22702)			

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
---------	---------