

令和 2 年 5 月 25 日現在

機関番号：14401

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2019

課題番号：18K17117

研究課題名（和文）口腔機能低下がメタボリックシンドロームおよびその構成因子の発症に及ぼす影響

研究課題名（英文）The impact of declines in oral function for developing metabolic syndrome and the components

研究代表者

高阪 貴之（Kosaka, Takayuki）

大阪大学・歯学研究科・助教

研究者番号：40755360

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,100,000円

研究成果の概要（和文）：都市部一般住民を対象に、国立循環器病研究センターにおいて、基本健診ならびに歯科検診を行い、以下のような関連を見出した。

1．咀嚼能率の経年的な低下を予測する統計モデルを開発した。2．継続的な歯科受診行動が咀嚼能率低下に対して有効であることが明らかになった。3．咬合力の低値が循環器病発症のリスクであることが明らかになった。4．咀嚼能率の低値が将来的なメタボリックシンドローム罹患のリスクであることが明らかになった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまで、メタボリックシンドロームのリスク因子に着目した研究が多く行われる中、口腔の機能低下との関連についてはほとんど検討されていない。本研究では、都市部一般住民を対象とした大規模調査を行い、口腔機能の一つである咀嚼能率について客観的に評価した。その結果、咀嚼能率が低値であると、将来的なメタボリックシンドローム罹患のリスクとなることが明らかになった。本結果は、咀嚼能率の維持が、メタボリックシンドロームの予防に貢献する可能性を示すものである。

研究成果の概要（英文）：This study assessed the relationship between oral health and general health in a Japanese urban population. Below results were found; 1. We developed a prediction model of masticatory performance change. 2. Periodical utilization of dental services is an effective breakthrough for declining masticatory performance. 3. The lower maximum bite force is a risk factor for developing cardiovascular disease. 4. Decreased masticatory performance is a risk factor for developing metabolic syndrome.

研究分野：歯学

キーワード：歯学 循環器・高血圧 衛生 老化

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

脳卒中や虚血性心疾患に代表される動脈硬化性疾患は、現在も我が国の死因の上位を占めており、その予防は国民医療の重要課題の1つとされている。動脈硬化性疾患発症の危険因子として、高血圧、肥満、高血糖および脂質異常などの生活習慣病が深く関連しており、それらの集積により発症のリスクが上昇することが知られている (Chei et al. Hypertens Res 2008)。これらの代謝異常が複合した病態をメタボリックシンドローム(以下 MetS)と呼ぶことが WHO により提唱され、現在世界中で有病率の増加が懸念されている。近年、MetS のリスク因子に着目した研究が多く行われる中、口腔健康との関連についても様々な報告がなされており、これまでに慢性的な歯周病の罹患や歯の喪失、様々な生活習慣病との関連が指摘されている (Lockhart, PB et al. Circulation 2012, Zhu et al. J Clin Periodontol 2015)。しかしながら、これらの報告はその背景として歯周病による慢性炎症の影響のみが述べられており、歯周病の進行や歯の喪失により引き起こされる口腔の機能低下との関連については検討されていない。また、咀嚼能力と栄養摂取との関連 (Sheiham et al. 2001)、さらに栄養摂取と MetS との関連 (Sluijs et al. J Nutr 2009) が報告されていることから、咀嚼能力が低い人は、栄養摂取量の減少や栄養バランスの偏りが生じ、代謝障害や肥満などに罹患しやすくなり、その結果、MetS 有病率が高いのではないかという流れが考えられるが、咀嚼能力を客観的に評価し MetS との関連を見た研究は未だ皆無である。

2. 研究の目的

本研究では、口腔内の機能的因子として咀嚼能力に着目し、咀嚼能力低下が MetS 罹患およびそのリスク因子に及ぼす影響について明らかにすることを目的とする。循環器疾患コホートである吹田研究基本健診受診者 6,485 名のうち、平成 20~26 年に初回歯科検診を受けた約 2,200 名に対して、4 年以上の間隔をおいて再評価を行い、以下の縦断的解析を行う。

- (1) 咀嚼能率の経年的低下を予測する統計モデルの開発
- (2) 継続的な歯科定期受診と咀嚼能率低下との関連
- (3) 最大咬合力と循環器病発症との関連
- (4) 咀嚼能率と将来的なメタボリックシンドローム発症との関連

3. 研究の方法

- (1) 健診の対象：すでに平成 20-26 年に国立循環器病研究センター予防健診部において歯科検診を受診した吹田研究基本健診参加者の中で初回歯科検診から 4 年以上経過し、文書により同意を得た者に対して研究期間中に再評価を行うとともに、初回歯科検診も継続し、ベースライン調査者数の増加を図った。平成 30-31 年度内における歯科検診再評価者は 147 名であり、初回歯科検診は 64 名であった。
- (2) 医科的健診項目
生活習慣に関する問診 (飲酒、喫煙、運動、睡眠、食習慣)
既往歴
血液検査 (血清脂質、血糖、肝機能、腎機能、尿酸)
生理機能 (血圧、心電図、脳波伝播速度)
身体計測 (身長、体重)
頸動脈エコー、糖負荷検査
- (3) 歯科的検診項目
歯と咬合に関する項目 (DMFT Index, Eichner's Index, 義歯の有無)
歯周病に関する項目 (Community Periodontal Index, 唾液潜血反応, 唾液中炎症性バイオマーカー, 唾液中歯周病細菌)
口腔機能に関する項目 (最大咬合力, 咀嚼能率, 唾液分泌速度)

4. 研究成果

- (1) 咀嚼能率の経年的低下を予測する統計モデルの開発

分析対象は、ベースライン時 (2008 年 6 月から 2014 年 6 月) とフォローアップ時 (2013 年 6 月から 2018 年 7 月) の歯科健診にいずれも受診した 1201 名とした。フォローアップ時の咀嚼能率に対して、ベースライン時の年齢、性別、機能歯数、最大咬合力、咬合支持、唾液分泌速度が関連することが明らかになった。これらの各因子に、影響度の大きさに応じてスコアを割り振った。対象者を各予測因子による合計スコアによ

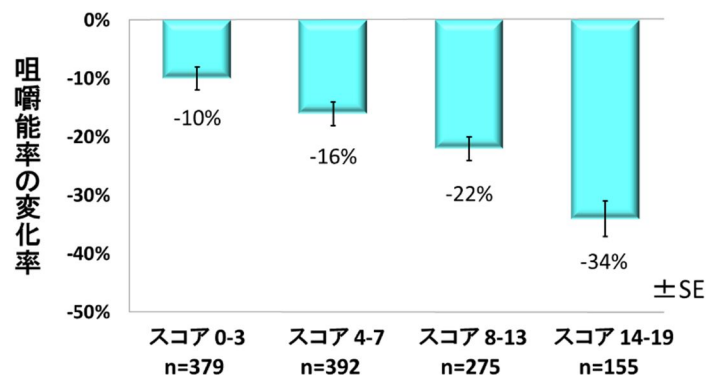


図1. 約5年後の咀嚼能率低下を予測するリスクスコア

り、0~3, 4~7, 8~13, 14~19の4群に分類し、各群における咀嚼能率の変化率を算出したところ、スコアの増加に伴い、咀嚼能率の低下率は大きくなった(図1)。この予測モデルは、約5年後の咀嚼能率低下を定量的に予測できることから、経年的な咀嚼能率低下を予防する上で有用なツールになると考えられる。

(2) 継続的な歯科定期受診と咀嚼能率低下との関連

分析対象は、ベースライン時(2008年6月から2013年4月)とフォローアップ時(2013年6月から2017年1月)の歯科健診にいずれも受診した1010名とした。調査期間における咀嚼能率の縦断的变化を評価するために、再評価時の値とベースライン時の値の差を、ベースライン時の値で除した値を算出し、咀嚼能率変化率を求めた。継続的な歯科定期受診「あり」群の方が「なし」群と比較して、咀嚼能率変化率は小さく、有意差が認められた。

| | 偏回帰係数 | 標準化偏回帰係数 | P値 |
|-----------|--------|----------|--------|
| 年齢 | -0.003 | -0.064 | 0.023 |
| 咀嚼能率 | 0.000 | -0.548 | <0.001 |
| 歯数 | 0.026 | 0.422 | <0.001 |
| 咬合力 | 0.000 | 0.153 | <0.001 |
| 唾液分泌速度 | 0.031 | 0.089 | 0.001 |
| 歯科定期受診の有無 | -0.035 | -0.057 | 0.032 |

図2. 咀嚼能率低下率を目的変数とした重回帰分析

咀嚼能率変化率を目的変数として重回帰分析を行った結果、継続的な歯科定期受診の有無は有意な説明変数となった(図2)。本研究より、経年的な咀嚼能率の低下を軽減する上で、継続的な歯科定期受診は有効であると考えられる。

(3) 最大咬合力と循環器病発症との関連

分析対象は、2008年6月から2013年6月までの医科健診および歯科健診に参加した、循環器病発症の既往がない1547名とした。ベースライン時に対象者の最大咬合力を評価し、その後の循環器病の発症について追跡調査を行った(平均追跡期間3.5±1.3年)。追跡期間中、32名に循環器病が発症した。循環器病発症に対するハザード比は、最大咬合力の下位20%で最も大きかった(ハザード比:5.26, 95%信頼区間:1.04-2.50)(図3)。本研究より、咀嚼機能の客観的指標である最大咬合力が低値であることは、将来的な循環器病発症のリスクとなる可能性が示唆された。

| | 高値 | 低値 | | | |
|------------|-----|------|------|------|------|
| 最大咬合力 | Q5 | Q4 | Q3 | Q2 | Q1 |
| 循環器疾患発症, n | 306 | 307 | 303 | 302 | 287 |
| | 2 | 4 | 6 | 8 | 12 |
| ハザード比 | 1 | 1.59 | 1.69 | 2.86 | 5.26 |

循環器疾患:脳卒中および心筋梗塞
平均追跡期間:3.5±1.3年

図3. 最大咬合力と循環器病発症との関連

(4) 咀嚼能率と将来的なメタボリックシンドローム発症との関連

分析対象は、2008年6月から2013年6月までのベースライン時ならびに2010年6月から2017年2月までのフォローアップ時のいずれにも参加した者のうち、メタボリックシンドローム(MetS)の既往のない599名とした(平均追跡期間4.4±1.3年)。ベースライン時対象者を咀嚼能率低値群/非低値群に分類し、フォローアップ時対象者をMetS発症あり/なしの2群に分類した。ベースライン時の咀嚼能率とMetS発症との関連について、Cox比例ハザードモデルを用い、男女別に検討した。フォローアップ時にMetSの新規発症が認められたのは88名であった。男性において、咀嚼能率低値群におけるMetS発症のハザード比は、多変量調整で2.13倍であった(図4)。一方で、女性においては、咀嚼能率とMetS発症との間に有意な関連は認められなかった。本研究で得られた知見より、咀嚼能率の向上と維持が、MetS発症予防に有効である可能性が示唆された。

| | 単変量HR (95%CI) | 年齢調整HR (95%CI) | 多変量調整HR (95%CI) |
|----|---------------------|---------------------|---------------------|
| 男性 | 2.02 (1.05-3.89) | 2.03 (1.01-4.05) | 2.13 (1.05-4.30) |
| 女性 | 1.30 (0.58-2.89) | 1.20 (0.54-2.69) | 1.37 (0.72-2.61) |

図4. 咀嚼能率低値群におけるMetS発症のハザード比

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 5件）

| | |
|--|-----------------------|
| 1. 著者名 Choi YH, Kosaka T, Ojima M, Sekine S, Kokubo Y, Watanabe M, Miyamoto Y, Ono T, Amano A | 4. 巻 18(1) |
| 2. 論文標題 Relationship between the burden of major periodontal bacteria and serum lipid profile in a cross-sectional Japanese study. | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 BMC Oral Health | 6. 最初と最後の頁 77 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s12903-018-0536-0. | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である） | 国際共著 該当する |
| 1. 著者名 Kosaka T, Kida M, Kikui M, Hashimoto S, Fujii K, Yamamoto M, Nokubi T, Maeda Y, Hasegawa Y, Kokubo Y, Watanabe M, Higashiyama A, Miyamoto Y, Ono T | 4. 巻 3(4) |
| 2. 論文標題 Factors influencing the changes in masticatory performance: the Suita study. | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 JDR Clinical & Translational Research | 6. 最初と最後の頁 405-412 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1177/2380084418785863. | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である） | 国際共著 - |
| 1. 著者名 Kosaka T, Kida M | 4. 巻 24(1) |
| 2. 論文標題 Tooth loss leads to reduced nutrient intake in middle-aged and older Japanese individuals. | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Environmental Health and Preventive Medicine | 6. 最初と最後の頁 15 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s12199-019-0770-3. | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である） | 国際共著 - |
| 1. 著者名 Fujii K, Kosaka T, Hasegawa Y, Kida M, Hashimoto S, Fushida S, Nokubi T, Kokubo Y, Watanabe M, Higashiyama A, Miyamoto Y, Ikebe K, Ono T | 4. 巻 - |
| 2. 論文標題 Periodical utilization of dental services is an effective breakthrough for declining masticatory performance: the Suita study | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Odontology | 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） 10.1007/s10266-020-00501-3 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である） | 国際共著 - |

| | |
|---|-----------------------|
| 1. 著者名 Kida M, Ono T, Kokubo Y, Yoshimuta Y, Kosaka T, Kikui M, Yamamoto M, Ikebe K, Maeda Y, Nokubi T, Nishimura K, Watanabe M, Higashiyama A, Miyamoto Y | 4. 巻 64 |
| 2. 論文標題 Decreased masticatory performance is related to increased intima-media thickness in a general urban Japanese population: The Suita study | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Prosthodontic Research | 6. 最初と最後の頁 346-353 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jpor.2019.10.001 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である) | 国際共著 - |

〔学会発表〕 計7件(うち招待講演 2件/うち国際学会 3件)

| |
|---|
| 1. 発表者名 Kosaka T |
| 2. 発表標題 Impact of the state of dentition on objective masticatory performance in elderly |
| 3. 学会等名 IADE GORG Symposium (招待講演) (国際学会) |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 高阪貴之 |
| 2. 発表標題 口腔と全身の関わり - 都市部コホート研究より得られたエビデンス - |
| 3. 学会等名 第7回日本精神科医学会学術大会 (招待講演) |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 高阪貴之, 小野高裕, 来田百代, 菊井美希, 橋本栄, 藤井克則, 伏田朱里, 小久保喜弘, 野首孝祠, 池邊一典 |
| 2. 発表標題 都市部一般住民における咀嚼能率低下予測モデルの開発 - 吹田研究 - |
| 3. 学会等名 第29回日本咀嚼学会学術大会 |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 伏田朱里, 高阪貴之, 來田百代, 橋本栄, 小野高裕, 池邊一典 |
| 2. 発表標題 都市部一般住民における咀嚼能率低下はメタボリックシンドローム罹患のリスクとなる: 吹田研究 |
| 3. 学会等名 日本咀嚼学会第30回記念学術大会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 橋本栄, 小野高裕, 來田百代, 高阪貴之, 菊井美希, 池邊一典 |
| 2. 発表標題 都市部一般住民における最大咬合力と循環器病発症との追跡研究: 吹田研究 |
| 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 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Kosaka T, Ono T, Kida M, Hashimoto S, Fujii K, Fushida S, Nokubi T, Kokubo Y, Watanabe M, Higashiyama A, Miyamoto M, Ikebe K |
| 2. 発表標題 A prediction model of objective masticatory performance change in 50-70 years old Japanese: the Suita study |
| 3. 学会等名 The 29th Congress of the European College of Gerodontology (国際学会) |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Kosaka T, Ono T, Hashimoto S, Kida M, Fushida S, Kokubo Y, Watanabe M, Higashiyama A, Nakai M, Miyamoto Y, Ikebe K |
| 2. 発表標題 Lower maximum bite force affects the onset of cardiovascular disease |
| 3. 学会等名 4th Meeting of the International Association for Dental Research, Asian Pacific Region (国際学会) |
| 4. 発表年 2019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 |
|--|---------------------------|-----------------------|----|
|--|---------------------------|-----------------------|----|