

令和 6 年 5 月 30 日現在

機関番号：27102

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2023

課題番号：19K10467

研究課題名(和文)腎機能マーカーを用いた口腔機能低下症スクリーニング法の開発

研究課題名(英文)The development of screening method for oral hypofunction by renal function markers.

研究代表者

井手 均(Ide, Hitoshi)

九州歯科大学・歯学部・特別研修員

研究者番号：10795537

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)：口腔機能低下は、身体的フレイルやサルコペニアだけでなく、予後不良の危険因子でもあり、早期の診断と介入が求められる。

本研究では、一般医科でも実施可能な口腔機能低下症のスクリーニング法の開発を目的とし、歯科および内科外来へ通院中の40歳以上の患者を対象に、血清クレアチニン/シスタチンC比(Cr/CysC比)と舌圧、および他の機能障害(舌口唇運動機能、咬合力、咀嚼機能、嚥下機能)との関連を検討した。本研究から、Cr/CysC比は舌圧と正の相関があり、また舌口唇運動機能低下とも関連することが明らかとなった。Cr/CysC比の測定は、口腔機能に対する介入の第一歩となりうることを示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

口腔機能低下は、様々な身体疾患やQOL、死亡リスクと関連することが明らかとなっている。しかしながら、口腔機能低下の診断には特定の機器やシステム、検査に習熟したスタッフが必要であるため、プライマリケアでの実施は難しく、スクリーニングに有用かつ簡便なサロゲートマーカーの開発が求められる。

本研究では、実地医家でも測定可能な血清クレアチニン/シスタチンC比が、舌圧低下のマーカーとなりうることを示した。

現在、口腔機能低下の早期スクリーニングと診断が十分に行われているとは言い難い。血清クレアチニン/シスタチンC比の測定が、プライマリケアにおける口腔機能に対する介入の第一歩となりうる可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：Oral dysfunction is not only associated with physical frailty and but also a high risk of death from aspiration pneumonia. Early diagnosis and timely treatment for impaired oral function is considered effective in preventing adverse health outcomes. In the study, we aimed to develop screening method for oral dysfunction can be carried out by general practice.

We investigated the association of the serum creatinine/cystatin C ratio with tongue pressure and other oral dysfunctions (tongue-lip motor function, occlusal force, masticatory function and swallowing function) in patients aged  $\leq 40$  years who regularly attended the hospitals. The study demonstrated that a decreased serum creatinine/cystatin C ratio was associated with a higher risk of low tongue pressure and low tongue-lip motor function.

The results of this study suggest the possibility that this simple serum surrogate marker may be useful as the first step in an intervention for oral function by general practitioners.

研究分野：口腔機能低下症 慢性腎臓病

キーワード：舌圧 血清クレアチニン/シスタチンC比 口腔機能低下症

### 1. 研究開始当初の背景

超高齢化社会に突入した我が国の疾病構造は変化しつつあり、認知症に加えてフレイル、サルコペニア、低栄養といった疾病、病態が注目されるようになった。摂食嚥下機能の低下を含む口腔機能の低下(オーラルフレイル)は、身体的フレイルやサルコペニアの独立した危険因子であるだけでなく、生命予後不良の独立した危険因子でもあることが示されており、早期発見と適切な介入が求められる。しかしながら、口腔機能低下症の診断には 7 つの下位症状についての検査が必要であり、これらには特定の機器やシステム、検査に習熟したスタッフを必要とすることから、いずれもプライマリケアレベルでの実施は難しい。したがって、口腔機能低下症の診断、もしくはスクリーニングに有用な簡便かつ低コストなサロゲートマーカーの開発が望まれる。

血清クレアチニンと血清シスタチン C は、いずれも生化学検査で簡便に測定可能であり、腎機能マーカーとして日常診療で用いられている。前者は筋肉で産生されるのに対し、後者は筋肉だけでなく全身の有核細胞で産生されることから、両者の比が筋肉量のサロゲートマーカーになりうると考えられており、血清クレアチニン/シスタチン C 比(Cr/CysC 比)が、高齢者の骨格筋量と関連すると報告されている。

一方、これまで Cr/CysC 比が口腔機能低下と関連するかについて検討した報告はない。

### 2. 研究の目的

本研究は、Cr/CysC 比が口腔機能低下症、および口腔機能低下症の 7 つの下位症状との関連を明らかにし、将来的にプライマリケアレベルで実施可能な口腔機能低下症のスクリーニング法を開発することを目的とした。

### 3. 研究の方法

本研究は単施設での横断研究で、慢性疾患で定期的に通院している 40 歳以上の患者を対象とした。除外基準は(1)口腔手術後 3 ヶ月以内、(2)抜歯後 1 ヶ月以内、(3)義歯もしくはインプラント製作中、(4)無歯顎、(5)妊娠中、(6)HIV 薬は B 型肝炎感染の既往、(7)ペースメーカー植込後、(8)その他全身状態不良、とした。研究期間中に 79 人の患者が登録されたが、口腔悪性腫瘍の既往がある患者 4 人、認知症などで口腔機能評価が不可能であった 2 人を除外し、73 人が解析対象となった。

血液検体は空腹時に採取し、クレアチニン(mg/dL)、シスタチン C(mg/dL)、アルブミン(g/dL)、総コレステロール(mmol/L)、ヘモグロビン(g/dL)、HbA1c(%), 25(OH)D(ng/mL)、インスリン( $\mu$ U/mL)、DHEAS( $\mu$ g/dL)、高感度 CRP(mg/dL)を測定した。Cr/CysC 比を算出し男女別に 3 分位とした。体組成は、バイオインピーダンス法で測定し、骨格筋量指数(SMI)( $\text{kg}/\text{m}^2$ )を算出した。アンケートを用いて喫煙習慣、飲酒習慣、運動習慣の有無を確認した。処方箋から内服薬の情報を収集した。口腔機能の評価は、舌圧低下(30kPa 未満)、舌口唇運動機能低下(「パ」「タ」「カ」発音回数 6 回未満)、咬合力低下(プレデンタルスケールII 500N 未満)、咀嚼機能低下(グルコセンサーII 100mg/dl 未満)、嚥下機能低下(EAT-10 3 点以上)、口腔衛生状態不良(舌苔付着度 50%以上)、口腔乾燥(ムーカス 27 未満)の 7 つを行い、日本老年歯科学会の診断基準に基づき 3 項目以上陽性を口腔機能低下症とした。

#### 4. 研究成果

##### (1) 口腔機能低下症

対象となった73人の臨床的背景を示す(表1)。うち口腔機能低下症に該当したのは41人(56%)であった。7つの下位症状については、舌圧低下34人(47%)、舌口唇運動機能低下56人(77%)、咬合力低下26人(36%)、咀嚼機能低下19人(26%)、嚥下機能低下14人(19%)、口腔衛生状態不良24人(33%)、口腔乾燥19人(26%)であった。

口腔機能低下症あり群は、なし群と比較して、高齢で、血清アルブミンが低く、残存歯数が少なく、サルコペニアが多かった。また、血清クレアチニン、血清シスタチンC、Cr/CysC比のいずれも、両群間で統計学的な有意差は見られなかった(表2)。

	Mean or percentage
N	73
Age (years)	71.7 ± 9.7
Male sex (%)	49.3
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	22.9 ± 3.6
Current smoker (%)	12.3
Current drinker (%)	37.0
Exercise habits (%)	68.1
Diabetes mellitus (%)	38.4
Hypertension (%)	76.7
Dyslipidemia (%)	67.1
Systolic blood pressure (mm Hg)	131.7 ± 16.0
Diastolic blood pressure (mm Hg)	77.1 ± 10.6
Serum albumin (g/dL)	4.3 ± 0.3
Total cholesterol (mmol/L)	5.2 ± 0.7
Hemoglobin (g/dL)	13.7 ± 1.3
eGFR (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )	70.4 ± 16.7
HbA <sub>1c</sub> (mmol/mol)	41.3 ± 7.4
25(OH)D (ng/mL)	18.0 ± 6.6
Insulin (μU/mL)	6.8 ± 5.0
DHEAS (μg/dL)	114 ± 72
hsCRP (mg/dL)	0.14 ± 0.27
Insulin therapy (%)	6.9
Oral hypoglycemic agents (%)	28.8
Antihypertensive drug (%)	63.0
Calcium channel blockers (%)	50.7
Beta blockers (%)	16.4
Diuretics (%)	4.1
Statins (%)	38.4
Antiplatelet drugs (%)	6.9
Benzodiazepine receptor agonists (%)	9.6

(表 1)

	口腔機能低下症		P value
	なし	あり	
N	32	41	
年齢 (歳)	69.1±10.1	73.7±8.9	0.047
男性 (%)	43.8	53.7	0.48
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23.4±3.4	22.5±3.7	0.29
喫煙 (%)	6.3	17.1	0.28
飲酒 (%)	40.7	34.2	0.63
糖尿病 (%)	34.4	41.5	0.63
高血圧 (%)	78.1	75.6	0.99
高尿酸血症 (%)	18.8	14.6	0.75
HbA <sub>1c</sub> (%)	5.9±0.6	6.0±0.7	0.51
eGFR (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	68±18	72±16	0.29
アルブミン (g/dL)	4.4±0.3	4.3±0.3	0.03
総コレステロール(mg/dL)	199±32	204±39	0.53
収縮期血圧 (mmHg)	128±17	135±15	0.07
拡張期血圧 (mmHg)	78±11	77±10	0.72
残存歯数 (本)	24±6	18±9	<0.001
サルコペニア (%)	9.4	36.6	0.01
クレアチニン(mg/dL)	0.79±0.23	0.74±0.19	0.36
シスタチン C(mg/dL)	1.02±0.32	1.02±0.23	0.99
Cr/CysC 比	0.78±0.13	0.73±0.13	0.12

(表 2)

(2)Cr/CysC 比と舌圧、舌口唇運動機能、咬合力、咀嚼機能、嚥下機能

Cr/CysC 比の 3 分位と 5 つの下位症状との関連を示す(表 3)。オッズ比はロジスティック回帰分析で算出し、調整因子として年齢、性別、BMI、運動習慣、血清アルブミン、残存歯数をモデルに含めた。

Cr/CysC 比第 3 分位(T3)に対する第 1 分位(T1)の舌圧低下の多変量調整オッズ比は 7.81(95%信頼区間 1.45-51.73)と有意に高かった。Cr/CysC 比の低下が、BMI や残存歯数とは独立して舌圧低下のリスクとなっていることが明らかとなった。また、同様に舌口唇運動機能低下の多変量調整オッズ比が 10.94(95%信頼区間 1.44-234.88)と有意に高かった。一方、咬合力低下、咀嚼機能低下、嚥下機能低下のリスクとは統計学的に有意な関連を認めなかった(それぞれ多変量調整オッズ比 0.91(95%信頼区間 0.16-4.82)、1.55(0.29-8.32)、6.80(0.81-83.19))。

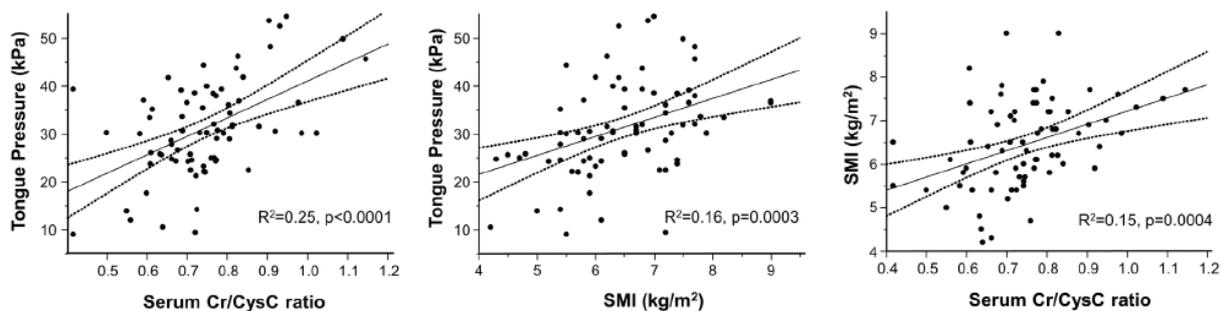
	Low tongue pressure		Low tongue-lip motor function		Low occlusal force		Low masticatory function		Low swallowing function	
	OR (95% CI)	P	OR (95% CI)	P	OR (95% CI)	P	OR (95% CI)	P	OR (95% CI)	P
Cr/CysC ratio, T1 vs. T3	7.81 (1.45-51.73)	0.02	10.94 (1.44-234.88)	0.04	0.91 (0.16-4.82)	0.91	1.55 (0.29-8.32)	0.60	6.80 (0.81-83.19)	0.09
T2 vs. T3	2.71 (0.60-13.19)	0.20	1.96 (0.47-8.89)	0.36	0.27 (0.05-1.27)	0.11	1.90 (0.43-8.93)	0.40	2.26 (0.30-22.24)	0.44
Age, per 5 years	1.04 (0.71-1.57)	0.86	1.18 (0.82-1.71)	0.36	1.10 (0.76-1.66)	0.64	1.04 (0.73-1.57)	0.85	0.94 (0.60-1.55)	0.76
Male sex	0.34 (0.10-1.11)	0.08	3.39 (0.91-14.55)	0.08	0.27 (0.07-0.94)	0.04	0.60 (0.17-1.91)	0.39	2.78 (0.67-13.64)	0.17
BMI, kg/m <sup>2</sup>	0.71 (0.56-0.86)	0.002	1.06 (0.88-1.30)	0.55	1.07 (0.89-1.31)	0.46	1.03 (0.87-1.22)	0.72	0.71 (0.51-0.91)	0.02
Exercise habit	0.75 (0.20-2.73)	0.66	0.77 (0.18-3.03)	0.71	1.29 (0.35-5.20)	0.70	0.90 (0.27-3.21)	0.87	0.38 (0.08-1.60)	0.18
Serum albumin, g/dL, 10 <sup>-1</sup>	0.94 (0.74-1.17)	0.59	0.82 (0.64-1.02)	0.08	1.04 (0.84-1.28)	0.73	1.12 (0.92-1.39)	0.27	0.96 (0.74-1.23)	0.71
Number of teeth, per 5	0.97 (0.69-1.38)	0.87	0.87 (0.50-1.38)	0.58	0.48 (0.31-0.70)	0.0004	0.69 (0.48-0.96)	0.03	1.95 (0.64-1.46)	0.82

Note: Multivariable adjustments include all variables above. Tertile points are as follows: Cr/CysC ratio, male: T1: 0.74, T2: 0.81; female: T1: 0.66, T2: 0.74. BMI, body mass index; CI, confidence interval; Cr/CysC, creatinine to cystatin C; OR, odds ratio; SMI, skeletal muscle mass index; T1, tertile 1; T2, tertile 2; T3, tertile 3.

(表 3)

(3)Cr/CysC 比および SMI と舌圧

Cr/CysC 比は筋肉量のサロゲートマーカーであることから、Cr/CysC 比、SMI、舌圧の関連を検討した(図 1)。Cr/CysC 比と舌圧、SMI と舌圧、Cr/CysC 比と SMI の間には、それぞれ統計学的に有意な正の相関を認めた(それぞれ R<sup>2</sup>=0.25、0.16、0.15、すべて p<0.001)。



(図 1)

Cr/CysC 比と舌圧、SMI と舌圧の関連について、多変量調整での重回帰分析の結果を示す(表 4)。Cr/CysC 比、SMI とも年齢、性別、BMI、運動習慣、血清アルブミンで調整後(Model 4)も舌圧と統計学的に有意な正の相関を認めた(Cr/CysC 比:  $\beta$  0.40;  $p < 0.0001$ 、SMI:  $\beta$  0.39;  $p = 0.04$ )。さらに残存歯数で調整(Model 5)しても Cr/CysC 比は有意な関連があったが( $\beta$  0.41;  $p = 0.0001$ )、一方 SMI は有意でなくなった( $\beta$  0.39;  $p = 0.07$ )。

	Model 1		Model 2		Model 3		Model 4		Model 5	
	$\beta$	P value								
Cr/CysC ratio, $10^{-2}$	0.44	<0.0001	0.36	0.0002	0.42	<0.0001	0.40	<0.0001	0.41	0.0001
Age, per 5 years			-0.99	0.11	-0.42	0.51	-0.19	0.77	-0.19	0.78
Male sex			0.67	0.74	0.10	0.93	0.48	0.83	0.52	0.85
BMI, $\text{kg}/\text{m}^2$					0.71	0.02	0.68	0.02	0.68	0.02
Exercise habits					-0.74	0.70	-0.79	0.71	-0.82	0.70
Serum albumin, $\text{g}/\text{dL}$ , $10^{-1}$							0.50	0.12	0.51	0.12
Teeth number, per five increments									-0.12	0.85
SMI, $\text{kg}/\text{m}^2$ , $10^{-1}$	0.42	0.0002	0.35	0.01	0.37	0.07	0.39	0.04	0.39	0.07
Age, per 5 years			-1.65	0.0006	-1.69	0.007	-1.24	0.05	-1.24	0.06
Male sex			0.22	0.94	-0.06	0.99	-0.14	0.97	-0.06	0.99
BMI, $\text{kg}/\text{m}^2$					-0.08	0.85	-0.14	0.75	-0.13	0.77
Exercise habits					0.48	0.84	0.22	0.90	0.27	0.90
Serum albumin, $\text{g}/\text{dL}$ , $10^{-1}$							0.72	0.04	0.71	0.04
Number of teeth, per five increments									0.07	0.92

Note: Multivariable adjustments include all variables above.

BMI, body mass index; Cr/CysC, creatinine to cystatin C; SMI, skeletal muscle mass index.

(表 4)

#### (4)考察

本研究では、慢性疾患を有する日本人において、Cr/CysC 比と口腔機能低下症の関連は認められなかったが、舌圧低下リスクと関連することが示された。この関連は、BMI、運動習慣、血清アルブミン、残存歯数で調整後も統計学的に有意であり、Cr/CysC 比が舌圧低下のマーカーとなりうる可能性が示唆された。

食物が唾液と混ざりあって食塊となり、それを咽頭に送り込む過程で、舌圧は非常に重要な役割を担っている。舌圧の低下は、誤嚥性肺炎や認知機能低下、死亡リスクの上昇との関連が報告されている。

本研究では、Cr/CysC 比と咬合力低下、咀嚼能低下には、統計学的に有意な関連は認められなかった。咬合力低下、咀嚼能低下は、残存歯数の減少と有意な関連があり、これは既報と一致する結果であった。舌も咬合筋とともに骨格筋であるが、舌圧の方がより全身の骨格筋量と強く相関していると考えられた。

本研究は対象患者が 73 人と少数での検討であり、今回の結果には調整できなかった未知の交絡因子が存在する可能性がある。高齢者や特定の疾患の患者群においては、さらに検討が必要と考えられる。また、一般住民や他の人種への一般化には注意を要する。さらに、研究デザインが横断研究であることから、Cr/CysC 比の低下と舌圧低下の因果関係については不明である。

舌圧を含む口腔機能は、様々な身体疾患や QOL、生命予後と関連することが示されているが、現在、医科歯科連携での早期スクリーニングと診断が十分に行われているとは言い難い。Cr/CysC 比は実地医家でも測定可能な血清マーカーであり、本研究から Cr/CysC 比の測定がプライマリケアにおける口腔機能に対する介入の第一歩となりうる可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Komorita Yuji, Ide Hitoshi, Yoshinari Masahito, Ohta Yuko, Nakamichi Ikuo, Fujisawa Ritsuko, Fujii Wataru, Fukuhara Masayo	4. 巻 24
2. 論文標題 Decreased serum creatinine to cystatin C ratio is associated with low tongue pressure	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Geriatrics & Gerontology International	6. 最初と最後の頁 102 ~ 108
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/ggi.14780	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0件

〔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	福原 正代  (Fukuhara Masayo)  (90360057)	九州歯科大学・歯学部・教授   (27102)	
研究分担者	藤井 航  (Fujii Wataru)  (50387700)	九州歯科大学・歯学部・教授   (27102)	
研究分担者	園木 一男  (Sonoki Kazuo)  (50316155)	九州歯科大学・歯学部・教授   (27102)	
研究分担者	中道 郁夫  (Nakamichi Ikuo)  (60419570)	九州歯科大学・歯学部・准教授   (27102)	

6. 研究組織（つづき）

	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	藤澤 律子  (Fujisawa Ritsuko)  (50419587)	九州歯科大学・歯学部・助教    (27102)	
研究分担者	大田 祐子  (Ohta Yuko)  (90610973)	九州歯科大学・歯学部・助教    (27102)	
研究分担者	吉成 匡人  (Yoshinari Masahito)  (50894896)	九州歯科大学・歯学部・助教    (27102)	
研究分担者	小森田 祐二  (Komorita Yuji)  (10816218)	九州歯科大学・歯学部・助教    (27102)	

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