

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年 5月 5日現在

機関番号：13101

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009～2011

課題番号：21592644

研究課題名（和文） 高齢者の口腔と全身の健康に関するフォローアップ研究

研究課題名（英文） Follow-up Study on Oral and Systemic Health in Elderly

研究代表者

宮崎 秀夫（MIYAZAKI HIDEO）

新潟大学・医歯学系・教授

研究者番号：00157629

研究成果の概要（和文）：

下顎骨下縁皮質骨の形態と踵骨密度との間に、また、残存歯数との間に有意な関連が認められ、さらに、骨代謝マーカーは歯周病進行と骨密度低下に有意な影響を与えた。栄養関連では、高齢者ではコレステロール値が低い、オメガ3脂肪酸摂取量が少ない、飽和脂肪酸の摂取量が多いことが歯周病発生・進行リスクであった。根面う蝕発症は不整脈発症に何らかの徴候を与えていること、腎臓機能の低下は心疾患の発症と関連するとともに、寿命とも有意な関連が認められた。

研究成果の概要（英文）：

Elderly subjects surveyed between 1998 and 2008 were followed-up for 3 years from 2009 to 2011. Each subject or his/her family, if necessary, was interviewed about a medical history including cause of death, and received oral health and physical fitness examinations once a year. The results suggested that 1) bone metabolic markers influenced periodontal disease progression and decrease of bone mineral density, and also influenced mandibular inferior cortex related to bone stiffness and tooth loss, 2) a low total cholesterol serum level, low docosahexaenoic acid intake and dietary saturated fatty acids, respectively, influenced to periodontal disease progression, 3) non-smoking elderlies with root caries were at an elevated risk for dysrhythmias, and 4) low estimated glomerular filtration rate was a risk for cardiovascular disease occurrence and also for mortality.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2010年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2011年度	1,200,000	360,000	1,560,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：社会系歯学，口腔衛生学（含公衆衛生学・栄養学）

キーワード：コホート研究・高齢者・口腔と全身・栄養・死亡リスク

## 1. 研究開始当初の背景

現在、口腔と全身の関係についての研究は著しく増加しているが、サイエンスとしての研究興味というより保健政策策定での必要性

の高さ故と思われる。特に、日本では「8020」キャンペーンが始まった当時より、高齢期に歯を残す意味に関するエビデンス収集に焦点が当てられてきた。

我々は1988年より実施したコホート研究により、咬合の崩壊が身体的健康悪化と認知症リスクの増大、あるいは死亡リスクの上昇を示した(*J Dent Res*, 80, 340-345, 2001)。この結果を受け、口腔健康の悪化が全身健康へ及ぼすメカニズムを解明することを目的に、1998年から詳細な疫学データを収集してきた。歯周疾患と糖尿病、心臓血管系疾患、低体重児出産との関連をみた論文は多い反面、感染をキーワードとするメカニズム以外の関連様式を検証した報告は数少ない。

これまでに、栄養学的な見地から口腔疾患の発症・進行について報告した。すなわち、血清アルブミンとう蝕(*J Dent Res*, 82, 218-222, 2003, *J Dent Res*, 86, 1115-1119, 2007)および歯周病(*J Clin Periodontol*, 33, 312-316, 2006, *J Clin Periodontol*, 35, 291-296, 2008)との関連、歯周病進行に対する血清ビタミンC(*J Clin Periodontol*, 32, 93-97, 2005)や血清カルシウム(*Gerodontology*, 25: 245-250, 2008)レベルのリスクファクターとしての働きが明らかとなった。また、血清レジスチンと歯周病の関係(*J Periodont Res*, 43, 556-562, 2008)やコレステロールの影響など解析が進んでいる。

骨代謝マーカーと腎機能マーカーおよび歯周病との関連(*J Periodontol*, 78: 1241-1248, 2007)、唾液曳糸性と腎機能マーカーとの関連(*J Oral Rehabil*, 34: 733-738, 2007)、唾液曳糸性と歯周病進行との関連(*J Dent*, 34, 692-698, 2008, *Archs Oral Biol*, 53, 1071-1076, 2008)を確認してきた。また、顎骨と全身の骨量の関連が認められ(*J Clin Periodontol*, 31, 680-684, 2004, *J Oral Rehabil*, 32, 735-740, 2005)、特に、下顎皮質骨密度は骨代謝マーカーである血清アルカリフォスファターゼや尿中II型コラーゲンと関連があることがわかり(*Osteoporos Int*, 19, 935-940, 2008。)、オルソパントモグラフ読影による全身の骨密度(骨粗鬆症)評価に寄与する可能性が出てきた。

さらに、高齢者の咬合支持数(Eichner Index)と運動能力、特に、下肢の筋力、敏捷性、バランスとが密接に関係していることがわかった(*J Gerontol. A Biol Sci Med Sci*, 57, M616-M620, 2002)。一方、ベースライン時に咬合支持数の多寡によって、将来の運動機能に影響を与えるかなど興味ある因果関係の証明はこれからの課題である。

また、心疾患、脳血管疾患などの重篤な全身疾患の発生と口腔関連指標との関係については、70歳からの10年間で解析に値する数に達していないため、これからの課題として残っている。

## 2. 研究の目的

パノラマエックス線写真評価による下顎骨下縁皮質骨の骨密度低下に及ぼす血清栄養素、ビタミン、ミネラルの影響を調べ、高齢者の骨密度低下に対するリスク因子を特定する。さらに、心疾患や脳血管疾患あるいは骨粗鬆症などの発生状況の聞き取りの他に、市行政の協力を得た死亡原因の把握により、これら重篤な疾患(死亡)におよぼす口腔関連(う蝕と歯周病)リスクについて解析を行い、口腔と全身の関連性をさらに追求することを目的とした。

## 3. 研究の方法

(1) 2008年度実績による80歳コホート400名を研究対象とした。

(2) 2009年~2011年の3か年、毎年1回個別訪問調査を実施した。審査項目は以下の通りであった。

### インタビュー調査

- ・日常身体活動(運動)状況
- ・認知状況
- ・栄養摂取状況
- ・1年間の医療歴
- 口腔診査
- 体力(握力)測定

(3) 以下の項目を中心に解析を行った。

- 基本的な口腔健康状態(口腔疾患)の経年変動
- 下顎骨密度と骨代謝、血清栄養素との関連性
- 口腔疾患と心疾患との関連性

## 4. 研究成果

(1) エックス線写真評価と骨代謝

1998年から2008年にかけて実施した厚生労働科学研究「口腔と全身の健康」の対象集団について、血清ミクロ栄養素と下顎皮質骨密度との関係を評価することに加え、パノラマエックス線写真評価による下顎骨下縁皮質骨の骨密度低下に及ぼす血清栄養素、ビタミン、ミネラルの影響を調べ、高齢者の骨密度低下に対するリスク因子を特定することを目的に解析を進めた。解析対象者148名(77歳)について、骨代謝マーカーである尿中deoxypyridinoline、血清オステオカルシン、骨特異的アルカリフォスファターゼは臨床的アタッチメントロスと下顎骨下縁皮質骨の骨密度低下(MIC)に対して有意な影響を与えた(論文リスト)。

パノラマエックス線写真評価による下顎骨下縁皮質骨の形態とスティッフネスによる踵骨密度との間には男女とも有意な相関があり、下顎骨下縁皮質骨の形態分類(MIC分類)は性、BMI、日常生活動作、喫煙の交絡因子を調整後でも、全身の骨密度とに関連

性が認められたことから、骨粗鬆症のスクリーニング法として歯科エックス線写真の有用性が示唆された（論文リスト）。

血清ミクロ栄養素と下顎皮質骨密度との関係の評価することに加え、パノラマエックス線写真評価による下顎骨下縁皮質骨の骨密度低下に及ぼす血清栄養素、ビタミン、ミネラルの影響を調べ、高齢者の骨密度低下に対するリスク因子を特定することを目的に解析を進めた。解析対象者 177 名（77 歳）について、密度により C1～C3 に分類した下顎骨下縁皮質骨の形態を従属変数に、残存歯数、性別、クリニカルアタッチメントレベルおよび血清中オステオカルシンを独立変数にし重回帰分析を行った結果、下顎骨下縁皮質骨の形態は残存歯数と有意な関連が認められたことから、下顎骨下縁皮質骨の形態は歯周病による歯の喪失を示唆するものと考えられた（論文リスト）。

## (2) 栄養と齲蝕・歯周病

有歯顎者でかつ非喫煙者 234 名についての重回帰分析の結果、血清総コレステロールは PD 4mm 以上、AL 4mm 以上、BOP の部位率に対し有意な関連を示し、高齢者ではコレステロールが低い方が歯周破壊を進行させやすいことを示唆した（論文リスト）。

栄養摂取と齲蝕・歯周病との関連を経年観察した結果、牛乳や乳製品の摂取量と性の 2 つの要因は 6 年間の根面齲蝕発生に関連（抑制的に）しており、また、緑黄色野菜は抑制的に、炭水化物、飲酒、残存歯数は歯周病進行へ働いていた（論文リスト）。

ミクロ栄養素と歯周病との関係を調べる目的で、オメガ 3 脂肪酸（ドコサヘキサエン酸（DHA）、エイコサペンタエン酸（EPA））摂取量と歯周病発生・進行イベントとの関係を解析した結果、DHA、EPA 摂取量が少ない高齢者の歯周病発生・進行リスクは多いものに比して約 1.5 倍であることが示された（論文リスト）。

飽和脂肪酸の摂取状況については生活習慣病との関連が報告されているが、食事から摂取する飽和脂肪酸と歯周病との関連を経年的に評価することを目的に分析した結果、ポアソン分析の結果から非喫煙者では、飽和脂肪酸の摂取量の多い群は少ない群と比較して、関連する共変量で調整した歯周病発生・進行の相対危険度が約 1.9 倍であることが分かった。この結果は非喫煙高齢者において、飽和脂肪酸の過剰摂取が歯周病の発生・進行と関連する可能性を示唆している（論文リスト）。

## (3) 歯周病リスク

対象高齢者 286 名について、歯周病リスク因子のさらなる解明のために 10 年間の連続

した歯単位情報を加味して解析を行った結果、歯周病進行が認められた 79% の対象者において部分床義歯装着が高リスクと判定され、歯単位では、部分床義歯の鉤歯、上顎歯、多歯根を有す臼歯のリスクが著しく高いことを示した（論文リスト）。

## (4) 咬合と運動機能

76 歳 431 名を対象として、遺伝子多型を考慮し、運動機能と咬合状態との関連を評価した結果、握力のアンジオテンシン変換酵素遺伝子 I/D 多型に対する標準偏回帰係数 ( $\beta$ ) は、I/D 型に対して 0.09、II 型に対して 0.12 であった。さらに、Eichner index の Class C は開眼片足立ち時間に対して有意な関連が認められた。アンジオテンシン変換酵素遺伝子 I/D 多型および咬合状態は体力と関連があることが認められた（論文リスト）。

経年的に咬合状態と体力の関連を解明することを目的に、70 歳 600 名のうち、ベースラインおよび 8 年後のフォローアップ調査に参加した 348 名を分析対象者として、咬合状態（アイヒナーインデックス）と体力指標との関連をロジスティック回帰分析により評価した結果、脚伸展パワーではアイヒナーインデックスのクラス A に対してクラス B が、開眼片足立ち時間ではクラス A に対してクラス C が、それぞれの低下に対して有意であった（論文リスト）。

## (5) 口腔疾患と全身疾患

非喫煙者では、根面う蝕発症歯面数と心因性不整脈の発症について有意な関連（OR=5.84,  $p=0.040$ ）が認められた（収縮期血圧の 4 年平均値が OR=5.89,  $p=0.001$ ）。高齢非喫煙者では、根面う蝕発症は不整脈の発症に何らかの徴候を与えている可能性が示唆された（論文リスト）。

唾液分泌量と服用薬剤との関連を検討することを目的として、80 歳 368 名を対象に唾液量を目的変数とした段階的重回帰分析を行った結果、服薬種類別服用薬剤数を説明変数とした場合、性別、服用薬剤数の他、安静時唾液量では造血凝固剤、Ca 拮抗剤、消化潰瘍薬、刺激唾液量では糖尿病薬と消化潰瘍薬が有意な説明変数であった。唾液量には服用薬剤数および服薬種類が影響していることが示唆された（論文リスト）。

## (6) 死亡リスク

腎機能低下は骨代謝や歯周病進行に影響していることはわかっている（論文）ので、70 歳 600 名を対象者について腎機能の低下が心疾患に結びつき、最終的に寿命に影響するのかどうかを評価した結果、カプランマイヤー法によりクレアチニン・クリアランスを

指標とする腎臓機能の低下は心疾患の発症と関連するとともに、寿命とも統計学的に有意な関連が認められた。しかし、肺炎や悪性新生物とは有意な関連は認められなかった(論文リスト)。

10年間の経過の中で、血清アルブミンレベルと寿命との関連を評価するために、70歳高齢者600名を対象として、血清アルブミンレベルにより4群に分類すると、最も低レベルの集団( $\leq 4$  g/L)では、2.7-2.9倍高い死亡率を示した。70歳高齢者の自立した集団では低い血清アルブミンレベルが寿命と関連していた。しかし、悪性新生物、心疾患、肺炎による死亡との関連は認められなかった(論文リスト)。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計29件)

Y. Takata, T. Ansai, A. Yoshihara and H. Miyazaki: Serum albumin (SA) levels and 10-year mortality in a community-dwelling 70-year-old population, Arch. Gerontol. Geriatr., 査読有, 54, 39-43, 2012.

M. Kaneko, A. Yoshihara and H. Miyazaki: Longitudinal relationship between root caries and arrhythmias in elderly populations, Gerodontology, 査読有, 28, 289-295, 2011.

Y. Takata, T. Ansai, A. Yoshihara and H. Miyazaki: Glomerular filtration rate and 10-year mortality in a 70-year-old community-dwelling Japanese population, Aging Clin. Exp. Res., 査読有, 23: 223-230, 2011.

A. Yoshihara, T. Deguchi and H. Miyazaki: Relationship between bone fragility of the mandibular inferior cortex and tooth loss related to periodontal disease in older people, Community Dental Health, 査読有, 28, 165-169, 2011.

A. Yoshihara, Y. Hayashi and H. Miyazaki: Relationship among bone turnover, renal function and periodontal disease in elderly Japanese, J. Periodont. Res., 査読有, 46, 491-496, 2011.

M. Iwasaki, M. C. Manz, P. Moynihan, A. Yoshihara, K. Muramatsu, R. Watanabe and H. Miyazaki: Relationship between saturated fatty acids and periodontal disease, J. Dent. Res., 査読有, 90, 861-867, 2011.

K. Ichikawa, S. Sakuma, A. Yoshihara, H. Miyazaki, S. Funayama, K. Ito and A. Igarashi: Relationships between the amount of saliva and medications in elderly individuals, Gerodontology, 査読有, 28,

116-120, 2011.

N. Okuyama, T. Yamaga, A. Yoshihara, K. Nohno, Y. Yoshitake, Y. Kimura, M. Shimada, N. Nakagawa, M. Nishimuta, M. Ohashi and H. Miyazaki: Influence of dental occlusion on physical fitness decline in a healthy Japanese elderly population, Arch. Gerontol. Geriatr., 査読有, 52, 172-176, 2011.

M. Iwasaki, A. Yoshihara, P. Moynihan, R. Watanabe, G. W. Taylor and H. Miyazaki: Longitudinal relationship between dietary omega-3 fatty acids and periodontal disease, Nutrition, 査読有, 26, 1105-1109, 2010.

T. Hiroto, A. Yoshihara, H. Ogawa and H. Miyazaki: Tooth-related risk factors for periodontal disease in community-dwelling elderly people, J. Clin. Periodontol., 査読有, 37, 494-500, 2010.

B. Kiswanjaya, A. Yoshihara, T. Deguchi-Saito and H. Miyazaki: Relationship between mandibular inferior cortex and bone stiffness in Japanese elderly people, Osteoporos. Int., 査読有, 21, 433-438, 2010.

A. Yoshihara, T. Tobina, T. Yamaga, M. Ayabe, Y. Yoshitake, Y. Kimura, M. Shimada, M. Nishimuta, N. Nakagawa, M. Ohashi, N. Hanada, H. Tanaka, A. Kiyonaga and H. Miyazaki: Physical function is weakly associated with angiotensin-converting enzyme gene I/D polymorphism in elderly Japanese subjects, Gerontology, 査読有, 55, 387-392, 2009.

A. Yoshihara, R. Watanabe, N. Hanada and H. Miyazaki: A longitudinal study of the relationship between diet intake and dental caries and periodontal disease in elderly Japanese subjects, Gerodontology, 査読有, 26, 130-136, 2009.

A. Izumi, A. Yoshihara, T. Hiroto and H. Miyazaki: The relationship between serum lipids and periodontitis in elderly non-smokers, J. Periodontol., 査読有, 80, 740-748, 2009.

A. Yoshihara, T. Deguchi, N. Hanada and H. Miyazaki: Relation of bone turnover markers to periodontal disease and jaw bone morphology in elderly Japanese subjects, Oral Dis., 査読有, 15, 176-181, 2009.

[学会発表](計43件)

Hiroto T, Yoshihara A, Miyazaki H: Few Remaining Teeth is Associated with High Systolic and Diastolic Blood Pressure in Elderly People, 第60回日本口腔衛生学会・総会, 松戸市, 2011年10月8-10日, 口腔衛生会誌, 61, 425, 2011.

Hayashi Y, Yoshihara A, Miyazaki H:

Relationship between Autoantibody Associated with Rheumatoid Arthritis and Tooth Loss. 第60回日本口腔衛生学会・総会 松戸市, 2011年10月8-10日, 口腔衛生会誌, 61, 424, 2011.

Iwasaki M, Yoshihara A, Miyazaki H: Dietary Antioxidant Intake and Periodontal Disease in Community-based Older Japanese. 第60回日本口腔衛生学会・総会, 松戸市, 2011年10月8-10日, 口腔衛生会誌, 61, 423, 2011.

Iwasaki M, Taylor GW, Moynihan P, Yoshihara A, Muramatsu K, Watanabe R, Miyazaki H: Effect of n-6 to n-3 polyunsaturated fatty acids ratio on periodontal health: 3-year follow up study. 第58回国際歯科研究学会日本部会 (JADR) 総会・学術大会, 北九州市, 2010年11月20-21日.

Hirotoomi T, Yoshihara A, Miyazaki H: Association of edentulism and vegetable intake in community-dwelling older adults. 9th International Conference of Asian Academy of Preventive Dentistry, Kuala Lumpur (Malaysia), 2010年11月9-11日.

Iwasaki M, Yoshihara A, Miyazaki H: Periodontal disease may affect kidney function in a community-based Japanese older population. 第59回日本口腔衛生学会総会, 新潟市, 2010年10月6-8日, 口腔衛生会誌, 60, 348, 2010.

Yoshihara A, Hayashi Y, Miyazaki H: Relation of bone turnover markers to periodontal disease in elderly. 88th General Session of the IADR, Barcelona (Spain), 2010年7月14-17日.

Kiswanjaya B, Yoshihara A, Miyazaki H: Low body fatness is related to bone fragility in elderly. 88th General Session of the IADR, Barcelona (Spain), 2010年7月14-17日.

Miyazaki H: Systemic health -the dentists role, Satellite symposium on Geriatric Oral Health Research, Barcelona (Spain), 2010年7月12日-13日.

Iwasaki M, Taylor GW, Yoshihara A, Muramatsu K, Watanabe R, Miyazaki H: Dietary ratio of  $\omega$ -6 to  $\omega$ -3 polyunsaturated fatty acids and periodontal disease in a community-based older Japanese: a 3-year follow-up study, University of Michigan School of Dentistry Research Day, 2010年2月9日.

H. Miyazaki: Health Promotion and Oral Health -Japanese Experience-. 7th Global Conference on Health Promotion, Nairobi (Kenya), 2009年10月26-30日.

Hirotoomi T, Yoshihara A, Miyazaki H: Periodontal disease progression over 10 years in an elderly population. 9th World Congress on Preventive Dentistry, Phuket (Thailand), 2009年9月7-10日.

Shimada M, Yoshitake Y, Kimura Y, Nakagawa N, Nagayama H, Nishimuta M, Ohashi M, Miyazaki H: Physical fitness and nine-year mortality in 70-year-old population. American College of Sports and Med, 2009年5月29日. Makino Y, Yamaga T, Yoshihara A, Nohno K, Miyazaki H: Volatile sulfur compounds (VSC) may be a risk predictor for periodontal disease progression. International Conference on Breath and Breath Odor Research, Dortmund (Germany), 2009年4月26-30日.

Yoshihara A, Deguchi T, Hanada N, Miyazaki H: Bone turnover markers to periodontal disease and jaw bone morphology. 87th General Session of the IADR, Miami (USA), 2009年4月1-4日.

Kaneko M, Yoshihara A, Miyazaki H: Longitudinal relationship between root caries and arrhythmia in elderly populations. 87th General Session of the IADR, Miami (USA), 2009年4月1-4日.

Iwasaki M, Yoshihara A, Moynihan P, Watanabe R, Miyazaki H: Longitudinal relationship between dietary docosahexaenoic acid and the dental condition. 87th General Session of the IADR, Miami (USA), 2009年4月1-4日.

Okuyama N, Yamaga T, Yoshihara A, Nohno K, Miyazaki H: Dental occlusal destruction affects deterioration of physical fitness in elderly. 87th General Session of the IADR, Miami (USA), 2009年4月1-4日.

#### 〔図書〕(計1件)

葭原明弘, 宮崎秀夫: 歯の数・口腔機能と健康, 健康寿命を延ばす歯科保健医療, 歯科医学的根拠とかかりつけ歯科医(日本歯科総合研究機構編), 医歯薬出版, 東京, 80-88, 2009.

#### 〔その他〕

ホームページ等

<http://www.dent.niigata-u.ac.jp/prevent/japanese/index.html>

#### 6. 研究組織

##### (1) 研究代表者

宮崎 秀夫 (MIYAZAKI HIDEO)

新潟大学・医歯学系・教授

研究者番号: 00157629

##### (2) 研究分担者

なし

##### (3) 連携研究者

なし