

令和元年8月28日現在

機関番号：31304

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K11611

研究課題名(和文) 口腔ケアの安眠効果

研究課題名(英文) The sleepiness effect of oral care

研究代表者

渡邊 誠 (Watanabe, Makoto)

東北福祉大学・総合福祉学科・教授

研究者番号：80091768

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：睡眠は心身の健康を維持する上で非常に重要な基盤であり、睡眠障害は精神および身体疾患を総じて増悪させる傾向にある。口腔環境においても同様であり、睡眠障害患者においては歯周疾患の高い罹患率が報告されている。しかしながら、これらの因果関係については不明な点が多い。

我々は、大規模な被災者健康調査の結果から、歯周疾患と不眠症の罹患とが強く相関することを示した。それらの因果関係については不明であるが、本研究で介護施設において実施された、専門的口腔ケアの介入が口腔衛生状態の改善・維持が睡眠の質的改善に直結することを示唆したことから、睡眠障害患者への歯科的介入の有効性が示されたと考えられる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

睡眠の問題は心身共に直接的に疾患へと繋がるリスクが高く、その慢性化はQOLを大きく低下させる。歯周病も成人の8割が罹患するとされており、睡眠と同様に国民病と言える状況である。これら二つの疾患はともにself-management(生活習慣や健康行動の自己管理)に因る部分が大きく、我が国の抱える医療費問題からもその重要性は高まる一方である。

本研究結果から示される、口腔疾患と睡眠障害の密接な関係、そして睡眠障害治療における新しい選択肢の一つとしての歯科医療の提示は、睡眠障害の発症メカニズム解明の一助となり、臨床的にきわめて意義のある研究であるといえる。

研究成果の概要(英文)：Sleep is a very important basis for maintaining mental and physical health, and sleep disorders generally tend to exacerbate mental and physical disorders. As shown in the oral environment, high prevalence of periodontal disease has been reported in sleep disorder patients. However, there are many questions about the causal-relationships. From the results of a large-scale disaster health survey, we have shown that periodontal disease are strongly correlated with prevalence of insomnia. Although the causal relationship between them is finally unknown, our study suggested that the specialized oral care intervention conducted in the nursing home might support that the improvement and maintenance of the oral health status would lead to the qualitative improvement of sleep. Therefore, it is considered that the effectiveness of dental intervention for sleep disorder patients was shown.

研究分野：歯科補綴学

キーワード：咀嚼 ブラキシズム 口腔機能 口腔ケア

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

睡眠は心身の健康を維持する上で非常に重要な基盤であり、睡眠障害は精神および身体疾患を総じて増悪させる傾向にある。口腔環境においても同様であり、睡眠障害患者においては歯周疾患の高い罹患率が報告されている。しかしながら、これらは睡眠障害患者を対象として行われた調査が主体であり、一般人口においてはほとんど検討されていない。

申請者らは、大規模な被災者健康調査の結果から、歯周疾患と不眠症の罹患とが強く相関することを示した(表1)。それらの因果関係については、睡眠障害患者においては歯周病が悪化していることを示す報告は存在する一方で、口腔環境の改善が睡眠の質的向上に繋がるかについては不明であった。以上のことから、痛みやストレス以外に、口腔環境と睡眠には非常に緊密な関係が成立していることを示唆している。

また、『口腔内環境の安定化により睡眠の質的改善を供する』という歯科医療の新しい役割を示すことで、その社会的貢献度を更に高めることに繋がる。

### 2. 研究の目的

潜在的なものの含めると国民の4割が不眠症とされる我が国において、本研究課題の社会的ニーズは高く、かつ国民の健康増進を進める上でも極めて意義深いものといえる。

口腔ケアによる介入は口腔内感染源の除去のみならず、口腔機能やADLの改善に繋がることが報告されている。本研究では介護施設において専門的口腔ケア介入を実施し、口腔衛生状態の改善・維持が睡眠の質的改善に直結することを明らかとし、睡眠障害患者への歯科的介入の有効性を示すことを目的とする。

### 3. 研究の方法

#### (1) 睡眠障害モデルマウスにおける歯肉組織の解析

睡眠障害モデルマウスとして、4週齢の ddY-雄性マウスを用い、間断的レム睡眠障害ストレスを与える実験を行った。まず初めに、疼痛閾値の低下(疼痛過敏症状)の確認として、酢酸の腹腔内投与による、疼痛反射について評価を行った。末梢における、疼痛閾値の低下に対する 2 アドレナリン受容体の関与を検討するため、そのアゴニスト(ST-91)の鎮痛作用について検討を行った。歯周病モデルについては、両側第一・第二臼歯間に絹糸を挿入・結紮し、歯周炎を誘発するモデルを用い、健常群と睡眠障害群での比較検討を行った。組織学的検討に加え、定量PCR解析やウェスタンブロッティングにより検討を行った。

#### (2) 東日本大震災被災者データを用いた口腔および関節疼痛の罹患状況と睡眠の関連の検討

東北大学大学院医学系研究科(公衆衛生学分野:辻一郎教授ら)と被災自治体の共同事業である被災者健康調査データを用い、解析を行った。

震災後の歯の痛みと不眠症の罹患状況について、経時的な動向について把握するため、宮城県沿岸部に居住する東日本大震災被災者(18歳以上、2,776名)の内、有効な回答が得られた2,398名を対象として、居住住宅の種類(震災前と同様、プレハブ仮設住宅、新築/賃貸などの3つに区分)と歯の痛みの発生、不眠症の発現との関連について検討した。

#### (3) 統計解析

Student's T-test, もしくは Two-way ANOVA を用いて検討を行った( $p < 0.05$ により判定)。また、震災後に実施された被災者検診データを用いた解析については、年齢や性別、喫煙習慣、経済状況、不眠症とうつ傾向の有無といった因子で補正し、多重ロジスティック回帰分析を行った。次に、歯科検診を受診した1,446名でのサブグループを行い、口腔の問題の有無を加えた解析を行った。

### 4. 研究成果

睡眠障害の負荷に伴い、疼痛閾値の低下が認められた。これらは 2 アドレナリン受容体アゴニストにより鎮痛作用が示され、臨床的なターゲットが示された。くわえて、睡眠障害モデルでは組織内サイトカイン発現の上昇と歯槽骨吸収が悪化し、相乗効果があることが示された。以上の結果から、睡眠障害が歯周病を相乗的に悪化させ

| 歯ぐきの問題 |      |                  |              |
|--------|------|------------------|--------------|
|        | N    | Y                | P値           |
| 人数(%)  | 7121 | 314 (4.2%)       |              |
| crude  | 1.00 | 2.11 (1.56-2.87) | $p < 0.0001$ |
| model1 | 1.00 | 2.05 (1.51-2.79) | $p < 0.0001$ |
| model2 | 1.00 | 1.96 (1.43-2.69) | $p < 0.0001$ |
| model3 | 1.00 | 1.83 (1.29-2.60) | $p < 0.001$  |

Model 1: 性別・年齢・BMI  
Model 2: Model 1 + 経済状況, 喫煙, 飲酒  
Model 3: Model 2 + K6スコア, PTSDs

表1: 歯肉の出血と不眠症の多変量解析。

る因子となる可能性が示された。

被災者における歯の痛みは5年間の調査を通じて、延べで3.6%の人に認められた。プレハブ仮設住宅の居住者で最も多く、4.5% (181名/3,951名、震災前と同様: 2.3% 61名/2,674名、新築/賃貸など: 3.3% - 72名/2,161名) で、特に震災直後の第1回調査時(2011年6月~9月)に顕著(7.9% 45/568名)で、リスクが約4倍高いことが示された。また、参加者の中で歯科検診を受診した人(1,446名)で同様の解析を行い、歯の問題(虫歯や歯肉の出血の有無、治療の必要性)を考慮した場合でも、プレハブ仮設住宅居住者においては歯の痛みが多いことが認められた。歯の痛みは一般的な歯の病気(虫歯や歯周病など)だけでなく、睡眠障害でも引き起こされることが知られている。それらについて検討した結果、アテネ不眠指数を考慮した解析では、居住環境と歯の痛みとの関連が弱まること示された。

本研究は、居住環境と関連した睡眠障害で、「歯の痛み」が一過性に増加する可能性について、初めて報告したものとなる。震災直後のストレスは様々な問題を増加させるが、震災後には歯の痛みも同様に増えることを認識し、それらが睡眠障害と複雑に絡み合い、健康障害への悪循環が形成されることを示すことが出来た。また、同じデータを用いた解析は順調に進んでおり、睡眠障害と肩凝りを含む頭頸部疼痛との関わりについては論文発表なども行っている。研究課題の総括として、我々の仮説を立証するうえで非常に有用な結果が出たものと考えられる。すなわち、本研究計画に則った内容で査読付き学術雑誌に論文報告を数報発表することができた。

睡眠の問題は心身共に直接的に疾患へと繋がるリスクが高く、その慢性化はQOLを大きく低下させる。歯周病も成人の8割が罹患するとされており、睡眠と同様に国民病と言える状況である。これら二つの疾患はともに self-management (生活習慣や健康行動の自己管理) に因る部分が大きく、我が国の抱える医療費問題からもその重要性は高まる一方である。しかしながら臨床の現場では、睡眠障害に対する治療法に関しては未だ薬物療法等が主体となっており、行動認知療法への理解は深まっていとはいえない。

本研究結果から示される、口腔疾患と睡眠障害の密接な関係、そして睡眠障害治療における新しい選択肢の一つとしての歯科医療の提示は、睡眠障害の発症メカニズム解明の一助となるだけでなく、我が国の国民の健康維持・増進に直結するものである。今回提示される口腔健康行動の新たな意義は従来のものとは全く異なり、極めて独創性に溢れたものと言え、歯科医療による社会的貢献をより明確なものとし、臨床的にきわめて意義のある研究であるといえる。

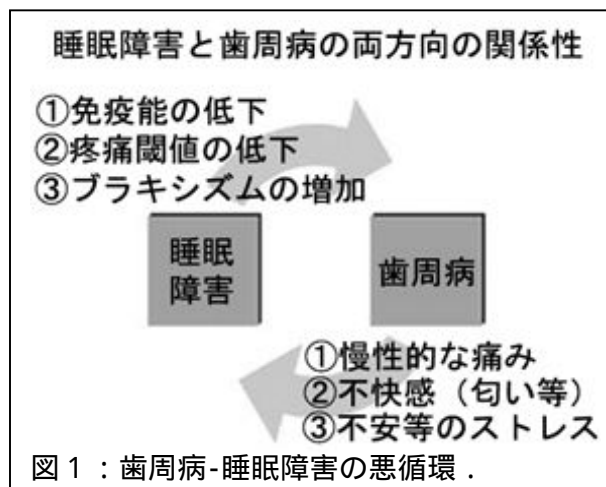
## 5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 12 件)

omiya T, Ohi T, Tomata Y, Tanji F, Tsuji I, Watanabe M, Hattori Y. Dental Status Is Associated with incident functional disability on community-dwelling older Japanese: A prospective cohort study using propensity score matching. J Epidemiol. 2019 Jan 26. In press. doi: 10.2188/jea.JE20180203.

Ohi T, Komiyama T, Miyoshi Y, Murakami T, Tsuboi A, Tomata Y, Tsuji I, Watanabe M, Hattori Y. Maximum Occlusal Force and Incident Functional Disability in Older Adults: The Tsurugaya Project. JDR Clinical & Translational Research, 2018; 3(2): 195-202.

Yaoita F, Muto M, Murakami H, Endo S, Kozawa M, Tsuchiya M, Tadano T, Tan-No K. Involvement of peripheral alpha2A adrenoceptor in the acceleration of



gastrointestinal transit and abdominal visceral pain induced by intermittent deprivation of REM sleep. *Physiol Behav.* 2018 Mar 15;186:52-61. doi: 10.1016/j.physbeh.2018.01.010.

Komiyama T, Ohi T, Miyoshi Y, Murakami T, Tsuboi A, Tomata Y, Tsuji I, Watanabe M, Hattori Y. Relationship between status of dentition and incident functional disability in an elderly Japanese population: prospective cohort study of the Tsurugaya project. *J Prosthodont Res.* 2018 Oct;62(4):443-448. doi: 10.1016/j.jpjor.2018.04.003. PMID: 29880334.

Tsuchiya M, Sekiai S, Hatakeyama H, Koide M, Chaweewannakorn C, Yaoita F, Tan-No K, Sasaki K, Watanabe M, Sugawara S, Endo Y, Itoi E, Hagiwara Y, Kanzaki M. Neutrophils Provide a Favorable IL-1-Mediated Immunometabolic Niche that Primes GLUT4 Translocation and Performance in Skeletal Muscles. *Cell Rep.* 2018 May 22;23(8):2354-2364. doi: 10.1016/j.celrep.2018.04.067. PMID: 29791847

Yamaguchi S, Okada C, Watanabe Y, Watanabe M, Hattori Y. Analysis of masticatory muscle coordination during unilateral single-tooth clenching using muscle functional magnetic resonance imaging. *J Oral Rehabil.* 2018 Jan;45(1):9-16. doi: 10.1111/joor.12583.

Ayada K, Tsuchiya M, Yoneda H, Yamaguchi K, Kumamoto H, Sasaki K, Tadano T, Watanabe M, Endo Y. Induction of the Histamine-Forming Enzyme Histidine Decarboxylase in Skeletal Muscles by Prolonged Muscular Work: Histological Demonstration and Mediation by Cytokines. *Biol Pharm Bull.* 2017;40(8):1326-1330. doi: 10.1248/bpb.b17-00112.

Tsuchiya M, Momma H, Sekiguchi T, Kuroki K, Kanazawa K, Watanabe M, Hagiwara Y, Nagatomi R. Excessive Game Playing Is Associated with Poor Toothbrushing Behavior among Athletic Children: A Cross-Sectional Study in Miyagi, Japan. *Tohoku J Exp Med.* 2017 Feb;241(2):131-138. doi: 10.1620/tjem.241.131.

Takahashi M, Shima K, Tsuchiya M, Hagiwara Y, Mizoguchi H, Sakurada S, Sugawara S, Fujita T, Tadano T, Watanabe M, Fukumoto S, Endo Y. Analgesic Effects of 1st Generation Anti-histamines in Mice. *Biol Pharm Bull.* 2016;39(4):620-4. doi: 10.1248/bpb.b15-00755.

Komiyama T, Ohi T, Miyoshi Y, Murakami T, Tsuboi A, Tomata Y, Tsuji I, Watanabe M, Hattori Y. Association Between Tooth Loss, Receipt of Dental Care, and Functional Disability in an Elderly Japanese Population: The Tsurugaya Project. *J Am Geriatr Soc.* 2016 Dec;64(12):2495-2502. doi: 10.1111/jgs.14390. Epub 2016 Nov 1. PMID: 27801931.

Takahashi M, Yamaguchi S, Fujii T, Watanabe M, Hattori Y. Contribution of each masticatory muscle to the bite force determined by MRI using a novel metal-free bite force gauge and an index of total muscle activity. *J Magn Reson Imaging.* 2016 Oct;44(4):804-13. doi: 10.1002/jmri.25223.

Okada C, Yamaguchi S, Watanabe Y, Watanabe M, Hattori Y. Evaluation of masticatory activity during unilateral single tooth clenching using muscle functional magnetic resonance imaging. *J Oral Rehabil.* 2016 Aug;43(8):583-90. doi:

10.1111/joor.12404.

〔学会発表〕(計 6 件)

土谷昌広, Chayanit Chaweewannakorn, 佐々木啓一, 菅原俊二, 渡邊誠, 遠藤康男.  
筋機能時における好中球由来 IL1 の役割 第 60 回歯科基礎医学会学術大会 2018/9/5,  
福岡.

土谷昌広, Chayanit Chaweewannakorn, 佐々木啓一, 渡部芳彦, 渡邊誠, 萩原嘉廣.  
筋機能発現における好中球由来 IL1 の役割. 日本補綴歯科学会第 126 回学術大会.  
2017/6/30, 横浜.

土谷昌広, 相田潤, 萩原嘉廣, 菅原由美, 遠又靖丈, 佐藤眞理, 渡邊崇, 富田博秋,  
根本英二, 渡邊誠, 小坂健, 辻一郎. 東日本大震災被災者における不眠症と口腔愁訴  
との関連. 第 39 回日本疼痛学会. 2017/6/16, 神戸.

江刺香苗, 渡部芳彦, 土谷昌広, 渡邊誠. 日常生活自立度の高い認知症患者の歯科的  
対応 2 症例の比較検討 第 28 回日本老年歯科医学会学術大会 2017/6/14 東京.

土谷忍, 土谷昌広, 佐々木啓一, 渡邊誠. 粉末食を用いた長期飼育がマウスの糖代謝  
機構へ及ぼす影響. 第 71 回日本口腔科学会学術集会. 2017/4/26 日, 松山.

土谷昌広, 萩原嘉廣, 渡部芳彦, 渡邊誠. 東日本大震災被災者における歯周病と不眠  
症の関連. 日本補綴歯科学会第 125 回学術大会. 2016/7/8, 金沢.

〔図書〕(計 1 件)

土谷昌広 他、医歯薬出版、健康と医療福祉のための栄養学 身体のしくみと栄養素の  
働きを理解する、2018.

〔産業財産権〕

出願状況(計 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年：  
国内外の別：

取得状況(計 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年：  
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

## 6. 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：萩原 嘉廣

ローマ字氏名：HAGIWARA, Yoshihiro

所属研究機関名：東北大学  
部局名：大学院医学研究科  
職名：准教授  
研究者番号（8桁）：90436139

研究分担者氏名：水野 康  
ローマ字氏名：MIZUNO , Koh  
所属研究機関名：東北福祉大学  
部局名：教育学部  
職名：准教授  
研究者番号（8桁）：40261789

研究分担者氏名：土谷 昌広  
ローマ字氏名：TSUCHIYA , Masahiro  
所属研究機関名：東北福祉大学  
部局名：健康科学部  
職名：教授  
研究者番号（8桁）：60372322

(2)研究協力者  
研究協力者氏名：  
ローマ字氏名：

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。