

平成 21 年 4 月 27 日現在

研究種目：基盤研究 (B)

研究期間：2006～2008

課題番号：18390570

研究課題名 (和文) 初老期地域住民におけるメタボリックシンドロームと口腔機能

研究課題名 (英文)

Metabolic syndrome and oral function in community-dwelling pre-senile residents

研究代表者

高田 豊 (TAKATA YUTAKA)

九州歯科大学・歯学部・教授

研究者番号：40163208

研究成果の概要：メタボリック症候群では非メタボリック症候群よりも処置歯数が少なく、AL 平均値が大きかった。この関係はロジスティック回帰分析でも同様に見られたが、年齢と性差で補正するとこの関係は消失した。メタボリック症候群の構成因子である腹囲、脂質、血圧、血糖も一部の口腔所見と有意な関係があったが、血糖値に口腔所見と最も密な関係が認められた。特に血糖と PD 最大値、AL 最大値、AL 平均値の間には重回帰分析を用いて性別と年齢で補正しても有意な関係が維持されたことから、メタボリック症候群構成因子のなかでは血糖が最も口腔と関係が深く、血糖は PD 最大値、AL 最大値、AL 平均値の独立した影響因子であることが示唆された。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
18年度	3,400,000	1,020,000	4,420,000
19年度	2,000,000	600,000	2,600,000
20年度	2,000,000	600,000	2,600,000
年度			
年度			
総計	7,400,000	2,220,000	9,620,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：歯学・社会系歯学

キーワード：高齢者、地域住民、メタボリックシンドローム、歯学、高血圧、脂質、臨床、糖尿病

## 1. 研究開始当初の背景

メタボリック症候群は 1999 年に WHO がインスリン抵抗性をもとにした概念で提唱し、次いで米国国立保健研究所の NCEP が内臓脂肪肥満に重点を置いた診断基準を発表した。我国では平成 18 年に日本版メタボリック症候群の診断基準を作成した。この基準では腹囲 (男 85cm 以上、女 90cm 以上) が必須条件で他の異常脂肪血症、高血圧、高血糖の 3 つのうち 2 つ以上を合併したものとなっている。平成 20 年度からは特定健診としてメタボリ

ック症候群を対象とする健診が国家的な規模で導入されており、本疾患への世論の関心も深い。元来、糖尿病は歯周病などの歯科疾患に最も関連する全身疾患であり、肥満と歯周病の関連を指摘する報告も近年増加している。また、降圧薬は歯肉肥大を起こす代表的な薬物である。これらの事実から、メタボリック症候群と口腔機能の関連を初老期地域住民で調査検討する本申請研究は今の時代が求めている研究ともいえる。

## 2. 研究の目的

平成18年4月に我国の日本動脈硬化学会など内科系の8学会が合同で作成した日本版診断基準であるメタボリックシンドロームと口腔機能との関係を初老期高齢者で解明する。

メタボリックシンドロームとは肥満(特に内臓脂肪型肥満)、高脂血症、高血圧、耐糖能障害の4つの生活習慣病が一人の患者さんに重積することで心筋梗塞、脳梗塞、動脈瘤などの動脈硬化性疾患を発症するとの考えから提唱された。初め1999年にWHOがインスリン抵抗性を中心にしてその概念と診断基準を発表し、次いで米国立保健研究所のNCEP(National Cholesterol Education Program)が内臓脂肪肥満に重点を置いた診断基準を発表した。日本版診断基準ではウェスト周囲径が男85cm以上、女90cm以上(内臓脂肪面積100cm<sup>2</sup>以上に相当)を必須項目として、高脂血症(高中性脂肪血症 150mg/dl以上か低HDLコレステロール血症 40mg/dl未満)、高血圧(収縮期血圧 130mmHg以上か拡張期血圧 85mmHg以上)、高血糖(空腹時血糖 110mg/dl以上)の3項目の内2項目以上を合併したときにメタボリックシンドロームと診断している。メタボリックシンドロームとは、現代社会生活の矛盾から生じる過食と運動不足により起こる内臓脂肪蓄積が主役となって心筋梗塞、脳梗塞などの重篤な動脈硬化疾患を発症する。この蓄積された内臓脂肪細胞によるアディポサイトカインの分泌異常が直接重篤な動脈硬化疾患を発症させると共に、インスリン抵抗性を生み、高脂血症、耐糖能異常、高血圧を起し、動脈硬化性疾患を発現させる。

本邦のメタボリックシンドローム診断基準と歯周病を初めとする口腔機能の各種調査結果の関連を、精度と信頼性が高いロジスティック回帰分析や重回帰分析を用いる事で各種の影響因子を除き、明確に解明したい。

## 3. 研究の方法

平成17年度検診で行われた各種の資料を基に以下の測定、計測を実施した。(1)凍結保存した血清から、血清総蛋白濃度、アルブミン濃度、GOT、GPT、 $\gamma$ -GTP、中性脂肪、総コレステロール、HDL-コレステロール、過酸化脂質、尿酸、血糖、クレアチニン、尿素窒素、ヘリコバクターピロリ抗体、ペプシノーゲンI/II比、亜鉛、インスリン、高感度CRPとアディポネクチンを測定した。血清中性脂肪、HDL-コレステロール、空腹時血糖がメタボリックシンドローム診断に不可欠な項目になる。総蛋白濃度、アルブミン濃度は栄養状態、GOT、GPT、 $\gamma$ -GTPは肝機能、過酸化脂質、尿酸は動脈硬化、クレアチニン、尿素窒素は腎機能、ヘリコバクターピロリ抗体、ペプシノーゲンI/II比はヘリコバクターピロリ感染と胃癌との関連、亜鉛は味覚、インスリンはインスリン抵抗性、高感度CRPは動脈硬化と関連した炎症のマーカー、アディポネクチンは脂肪細胞から分泌され抗動脈硬化作用を持つ物質である。(2)内科診察データから、血圧、脈拍、身長、体重とともにウェストを測定する。ウェストを測定する事でメタボリックシンドロームと口腔機能との関連を検討できる。(3)我国の8学会合同委員会診断基準(日本動脈硬化学会、日本糖尿病学会、日本高血圧学会、日本肥満学会、日本循環器学会、日本腎臓学会、日本血栓止血学会、日本内科学会):2005年日本人のメタボリックシンドローム診断基準が策定された(ウェスト周囲径;男85cm以上、女90cm以上に加えて高中性脂肪血症・低HDLコレステロール血症か高血圧(収縮期130mmHg以上・拡張期85mmHg)か空腹時血糖110mg/dl以上の2項目以上)。

## 4. 研究成果

(1)主な成果:対象は平成17年に行った地域住民健診対象者の60歳者270名、65

歳者 123 名と年長者研修大学校の高齢受講者 231 名の合計 624 名であった。年齢の範囲は 60 歳～81 歳、平均 64.4 歳 (男 293 名、女 331 名) である。咀嚼可能食品数は、ピーナッツ、たくあん、堅焼き煎餅、フランスパン、ピフテキ、酢ダコ、らっきょう、貝柱の干物、するめ、イカの刺身、こんにゃく、ちくわ、ごはん、まぐろの刺身、うなぎの蒲焼の 15 品目中の噛める食品の数を示す。

平成 18 年 4 月に作成された我国のメタボリックシンドローム診断基準でメタボリック症候群と非メタボリック症候群の 2 群に分け全身所見と各種物質血中濃度を比較した。メタボ群は 127/618 (20.6%) であった。腹囲、HDL-コレステロール、TG (中性脂肪)、BS (血糖)、収縮期血圧は診断基準自体に入っているため明らかな差が認められた。HbA1c、体重、BMI もこれらに間接的に関係が深いものであるため両群に明らかな差があった。診断基準とは直接関連しないが有意差があったものでは、年齢 (メタボ群が高齢)、IRI (インスリン ; メタボ群が高値)、Adiponectin (メタボ群が低値) に明らかな差が認められた。男女別でみると、男は 92/292 (31.5%)、女は 35/326 (10.7%) がメタボ群に相当した。

メタボリック症候群と非メタボリック症候群の 2 群で口腔所見・咀嚼機能を比較した。健全歯数、喪失歯数、残存歯数、PD 最大値、AL 最大値、PD 平均値、Bo 平均値、咀嚼可能食品数には有意さを認めなかったが、有意にメタボ群で処置歯数が少なく、AL 平均値が大きかった。

次にメタボリック症候群診断基準に合致した群の他に、高脂血症 (高中性脂肪血症 150mg/dl 以上か低 HDL コレステロール血症 40mg/dl 未満)、高血圧 (収縮期血圧 130mmHg 以上か拡張期血圧 85mmHg 以上)、高血糖 (空

腹時血糖 110mg/dl 以上) の一つが合致した部分メタボリック症候群と一つも合致しない非メタボリック症候群の 3 群に分けた (表 5)。ウェスト長、年齢、T.Chol (総コレステロール濃度)、HDL-C (HDL コレステロール)、TG (中性脂肪)、LDL (LDL コレステロール)、BS (血糖)、HbA1c、IRI (インスリン)、Adiponectin、体重、収縮期血圧は 3 群間で有意の差が認められた (一元配置分散分析)。非メタボに比較して部分メタボに有意な差が認められた項目は、ウェスト長、T.Chol、Adiponectin、体重、BMI であった (Tukey 検定)。同様に、メタボ群、部分メタボ群、非メタボ群の 3 群間で口腔所見と咀嚼機能の差を解析した。処置歯数と PD 最大値が 3 群間で有意の差を認めた。非メタボ群に比べて、部分メタボ群で PD 最大値が有意に大きく、メタボ群で処置歯数が有意に少なかった。

さらに、ウェストサイズが男で 85cm 以上、女で 90cm 以上の診断基準だけでメタボ群と非メタボ群に分けて、口腔所見・咀嚼機能を解析した。非メタボに比べて、メタボ群では処置歯数が少なく、PD 最大値が大きく、咀嚼可能食品数が多かった。つぎに、血清脂質が中性脂肪血症 150mg/dl 以上か低 HDL コレステロール血症 40mg/dl 未満の基準だけでメタボ群と非メタボ群に分けて口腔所見と口腔機能を比較した。咀嚼食品数だけが有意にメタボ群で多かった。血糖でも血糖 110mg/dl 以上かどうかだけでメタボ群と非メタボ群に分けて比較した。非メタボに比べてメタボ群では PD 最大値が大きく、AL 最大値が大きく、PD 平均値が大きく、AL 平均値が大きかった。血圧の基準、収縮期血圧 130mmHg 以上か拡張期血圧 85mmHg 以上、だけでもメタボ群と非メタボ群に分けて比較した。PD 平均が非メタボに比べてメタボ群で有意に大きかった。

次に性差と年齢の口腔への影響を検討した。男は女より明らかに健全歯数が多く、処置歯数が少なかった。また、男は女よりも明らかにPD最大値、AL最大値、PD平均値、AL平均値が大きかった。年齢と口腔所見・咀嚼食品数の関係を相関関係で検討した。年齢と健全歯数、処置歯数、残存歯数の間には負の関係、年齢と喪失歯数、PD最大値、AL最大値、PD平均値、AL平均値の間には正の関係が見られた。

血糖値と口腔所見の相関関係を検討した。血糖値と残存歯数には負の関係、喪失歯数には正の関係が見られた。また、血糖値とPD最大値、AL最大値、PD平均値、AL平均値、Bo平均値の間に正の関係が見られた。

さらに、口腔とメタボリック症候群の関係・口腔と血糖の関係への年齢と性差の影響を除外するため重回帰分析とロジスティック回帰分析を行った。日本の診断基準でメタボリック症候群であるかどうかを従属変数、口腔所見・年齢・性別を独立変数とする重回帰分析では、年齢・性別で補正する前はメタボリック症候群と処置歯数 ( $P=0.009$ )、AL平均 ( $P=0.040$ ) はともに有意の関係があったが、年齢と性差で補正すると、これらの有意な関係は消失した (処置歯数  $P=0.083$  : AL平均  $P=0.630$ )。血糖値とPD最大値 ( $P=0.000$ )、AL最大値 ( $P=0.000$ )、PD平均値 ( $P=0.002$ )、AL平均値 ( $P=0.000$ ) の間には高度に有意な関係が重回帰分析で認められた。性差と年齢で補正しても、血糖値とPD最大値 ( $P=0.025$ )、AL最大値 ( $P=0.000$ )、AL平均値 ( $P=0.016$ ) の間には有意な関係が維持された。血糖値とPD平均値の関係は補正後に消失した ( $P=0.176$ )。ロジスティック回帰分析を行った。日本診断基準のメタボリック症候群であるかないかを従属変数、口腔所見と性差・年齢を共変量として解析した。処置歯数 (オッ

ズ比 0.955、 $P=0.009$ )・AL平均値 (オッズ比 1.165、 $P=0.041$ ) とともにメタボリック症候群と有意な関係があったが、性別と年齢で補正すると有意ではなくなった (処置歯数 ; オッズ比 0.969、 $P=0.077$  : AL平均値 ; オッズ比 0.962、 $P=0.662$ )。次にロジスティック回帰分析で血糖基準だけで診断したメタボリック症候群 (従属変数) と口腔所見・性差・年齢 (共変量) の関係を検討した。PD最大値 (オッズ比 1.159、 $P=0.012$ )、AL最大値 (オッズ比 1.109、 $P=0.010$ )、PD平均値 (オッズ比 1.340、 $P=0.037$ )、AL平均値 (オッズ比 1.224、 $P=0.002$ ) の全てが単独で血糖基準メタボリック症候群と有意の関係を示した。しかし、性別と年齢で補正後は全ての関係の有意性は消失した (PD最大値 ; オッズ比 1.095、 $P=0.142$  : AL最大値 ; オッズ比 1.072、 $P=0.105$  : PD平均値 ; オッズ比 1.131、 $P=0.413$  : AL平均値 オッズ比 1.120、 $P=0.114$ )。

(2) 得られた成果の国内外における位置づけとインパクト : メタボリック症候群と口腔所見特に歯周病との関連を示唆する報告が国内外で多いが、本研究ではこの関係が主に年齢と性差によって生じていることを示した。また、メタボリック症候群の構成要因のなかでは特に血糖が口腔所見と関連が深いことを示した。

(3) 今後の展望 : 今後の研究の展開としては、メタボリック症候群患者を特定健診と人間ドックで診断し、同時に本学で歯周病診断を行う。これらにより診断されたメタボリック症候群患者の特定指導を実施するとともに腹囲、体重、血糖、血圧、脂質と口腔所見を定期的にモニターする。この結果を解析することで、メタボリック症候群やこれらのメタボ構成因子が歯周病にどのような影響を与えるかが解明される。

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17件)

(1) Torisu T, Takata Y, Ansai T, Soh I, Awano S, Sonoki K, Kagiya S, Nakamichi I, Yoshida A, Hamasaki T, Matsumoto T, Iida M, Takehara T: IgA level is associated with risk for mortality in 80-year old population. Gerontology (査読有) 55 (2): 179 - 185, 2009.

(2) Ansai T, Awano S, Soh I, Takata Y, Yoshida A, Hamasaki T, Takehara T: Associations among hair loss, oral sulfur-containing gases, and gastrointestinal and metabolic linked diseases in Japanese elderly men: pilot study. BMC Public Health (査読有) 9(82):1-6, 2009.

(3) Kagiya S, Takata Y, Ansai T, Matsumura K, Soh I, Awano S, Sonoki K, Yoshida A, Torisu T, Hamasaki T, Nakamichi I, Takehara T, Iida M. Does decreased diastolic blood pressure associate with increased mortality in 80-year-old Japanese? Clinical and Experimental Hypertension (査読有), in press. 2009.

(4) Y. Takata, T. Ansai, I. Soh, S. Awano, K. Sonoki, S. Akifusa, S. Kagiya, T. Hamasaki, T. Torisu, A. Yoshida, I. Nakamichi and T. Takchara: Serum albumin levels as an independent predictor of 4-year mortality in a community-dwelling 80-year-old population. Aging Clinical and Experimental Research (査読有 in press, 2009. (5) Takata Y, Ansai T, Soh I, Awano S, Yoshitake Y, Kimura Y, Sonoki K, Kagiya S, Yoshida A, Nakamichi I, Hamasaki T, Torisu T, Toyoshima K, Takehara T: TQuality of life and physical fitness in an 85-year-old population. Archives Gerontology Geriatrics (査読有), in press, 2009.

(6) Torisu T, Takata Y, Ansai T, Matsumoto T, Sonoki K, Soh I, Awano S, Yoshida A, Hamasaki T, Kagiya S, Nakamichi I, Ohsumi T, Toyoshima K, Nishihara T, Iida M, Takehara T: Impact of atrophic gastritis on arterial stiffness in the

healthy middle-aged Japanese. Journal of Atherosclerosis and Thrombosis (査読有), in press.

(7) Kagiya S, Fukuhara M, Ansai T, Matsumura K, Soh I, Takata Y, Akifusa S, Sonoki K, Yoshida A, Fujisawa K, Hamasaki T, Nakamichi I, Awano S, Takehara T, Iida M: Association between blood pressure and mortality in 80-year-old subjects from a population-based prospective study in Japan. Hypertension Research (査読有) 31 (2) ; 265-270, 2008.

(8) Ansai T, Takata Y, Soh I, Yoshida A, Hamasaki T, Awano S, Sonoki K, Akifusa S, Fukuhara M, Sogame A, Shimada N, Takehara T: Association of chewing ability with cardiovascular disease mortality in 80-year-old Japanese population. European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation (査読有) 15(1); 104-106, 2008.

(9) Awano S, Ansai T, Takata Y, Soh I, Yoshida A, Hamasaki T, Kagiya S, Nakamichi I, Sonoki K, Takehara T: Relationship between volatile sulphur compounds in mouth air and systemic disease. J. Breath Res (査読有) 2 ; 1-4, 2008,

(10) Awano S, Ansai T, Takata Y, Soh I, Akifusa S, Hamasaki T, Yoshida A, Sonoki K, Fujisawa K, and Takehara T: Oral Health and Mortality risk from Pneumonia in the Elderly. J Dent Res (査読有) 87(4):334-9, 2008.

(11) Hironaka M, Ansai T, Soh I, Isisaka A, Awano S, Yoshida A, Hamasaki T, Sonoki K, Takata Y, Takehara T: Association between salivary levels of chromogranin A and periodontitis in older healthy Japanese adults. Biomedical Res (査読有), 29 (3) ; 125-130, 2008.

(12) Takata Y, Ansai T, Soh I, Akifusa S, Sonoki K, Fujisawa K, Yoshida A, Kagiya S, Hamasaki T, Nakamichi I, Awano S, Torisu T, Takehara T: Relationship between chewing ability and high-level functional capacity in an 80-year-old population in Japan. Gerodontology (査読有), 25;147-154, 2008.

(13) Okabe S, Ansai T, Yoshioka I, Tanaka T, Taguchi A, Awano S, Kito S, Wakasugi N, Takata Y, Takehara T, Ohba T, Oda M, Kuroiwa H, Morimoto Y: Assessment of the relationship between the mandibular cortex on panoramic radiographs and the risk of bone fracture and vascular disease in 80-year-olds. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod (査読有), 106 (3); 433-442, 2008.

(14) Ishisaka A, Ansai T, Soh I, Inenaga K, Awano S, Yoshida A, Hamasaki T, Sonoki K, Takata Y, Nishihara T, Takehara T: Association of cortisol and dehydroepiandrosterone sulfate levels in serum with periodontal status in older Japanese adults. Journal of Clinical Periodontology (査読有), 35(10);853-861, 2008.

(15) Torisu T, Matsumoto T, Takata Y, Ansai T, Soh I, Awano S, Nakamichi I, Kagiya S, Sonoki K, Yoshida A, Hamasaki T, Iida M, Takehara T: Body mass index is associated with atrophic gastritis but not Helicobacter pylori infection status. Journal of Gastroenterology (査読有) 43 (10): 762-766, 2008.

(16) Y Takata, T Ansai, I Soh, Y Kimura, Y Yoshitake, K Sonoki, S Awano, S Kagiya, A Yoshida, I Nakamichi, T Hamasaki, T Torisu, K Toyoshima, and T Takehara: Physical Fitness and Cognitive Function in an 85-Year-Old Community-Dwelling Population. Gerontology (査読有), 54 (6); 354-360, 2008,

(17) Kagiya S, Matsumura K, Ansai T, Soh I, Takata Y, Awano S, Sonoki K, Yoshida A, Takehara T, Iida M: Chronic kidney disease increases cardiovascular mortality in 80-year-old subjects. Hypertens Res (査読有), 31; 2053-2058, 2008.

[学会発表] (計1件)

(1) 高田豊、安細敏弘、栗野秀慈、園木一男、邵仁浩、鍵山俊太郎、濱寄朋子、中道郁夫、吉田明弘、鳥巢剛弘、大住伴子、豊島邦昭、西原達次、竹原直道; 地域高齢者住民におけるメタボリックシンドローム (MS) と歯周病の関係. 第68回九州歯科学会総会、北九州市、2008.5月.

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

高田 豊 (TAKATA YUTAKA)

九州歯科大学・歯学部・教授

研究者番号: 40163208

### (2) 研究分担者

安細 敏弘 (ANSAI TOSHIHIRO)

九州歯科大学・歯学部・准教授

研究者番号: 80244789

園木 一男 (SONOKI KAZUO)

九州歯科大学歯学部助教

研究者番号: 50316155

邵 仁保 (SOH INHO)

九州歯科大学歯学部助教

研究者番号: 10285463

栗野 秀慈 (AWANO SHUJI)

九州歯科大学歯学部講師

研究者番号: 20301442

秋房 住郎 (AKIFUSA SUMIO)

九州歯科大学歯学部特別研修員

研究者番号: 40295861

吉田 明弘 (YOSHIDA AKIHIRO)

九州歯科大学歯学部助教

研究者番号: 20364151

濱寄 朋子 (HAMASAKI TOMOKO)

九州歯科大学歯学部助教

研究者番号: 60316156

竹原 直道 (TAKEHARA NAOMICHI)

九州歯科大学歯学部教授

研究者番号: 00038879