

令和 6 年 6 月 19 日現在

機関番号：16101

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2023

課題番号：20K09957

研究課題名（和文）高齢者糖尿病関連歯周炎患者のオーラルフレイルリスクバイオマーカーの探索

研究課題名（英文）Clinical study of exploring for oral frailty risk biomarkers in elderly patients with diabetes-associated periodontitis

研究代表者

板東 美香（BANDO, Mika）

徳島大学・大学院医歯薬学研究部（歯学域）・助教

研究者番号：10510000

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：本研究は、糖尿病関連歯周炎と口腔機能低下症に相関する新規バイオマーカーを探索することを目的とした臨床研究である。各種診査項目と生体バイオマーカー（酸化ストレス関連：8-OHdG・糖尿病関連：AGE・炎症関連：CPT）との相関を調べた結果、糖尿病患者群の歯肉溝滲出液中CPTおよび唾液中8-OHdGが有意に高かった。また、65歳以上の63.8%が口腔機能低下症であり、唾液中CPTは口腔機能診査項目の口腔湿度と咀嚼機能の値と有意に関連し、8-OHdGは口腔衛生状態と舌口唇運動、AGEは舌口唇運動に有意に関連が認められた。生体バイオマーカーは、口腔機能低下症診断に有用である可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の成果から、現在の口腔機能低下症の診査項目と唾液中のバイオマーカーレベルの関連性を見出した。つまり、非侵襲的に採取することができる検体から、口腔機能低下症を診断することができる可能性を示した。このことは、今の診査項目数の削減やより簡便にオーラルフレイル（口腔の脆弱化）やフレイル（全身の虚弱化）の早期発見・早期介入を促すことができ、さらには要介護状態を遅らせ健康寿命の延伸に貢献できると考えている。

研究成果の概要（英文）：This clinical study aimed to explore novel biomarkers that correlate with diabetes-related periodontitis and oral hypofunction. The correlation between various examination items and biological biomarkers (oxidative stress-related: 8-OHdG, diabetes-related: AGE, inflammation-related: CPT) was examined, and the results showed that CPT in gingival crevicular exudate and 8-OHdG in saliva were significantly higher in the diabetic group. In addition, 63.8% of patients aged 65 years or older had oral hypofunction. Salivary CPT was significantly associated with the values of oral wetting degree and masticatory function in the oral function examination items, 8-OHdG with oral hygiene status and lingual lip movements, and AGE with lingual lip movements. It was suggested that biological biomarkers may be useful in the diagnosis of oral hypofunction.

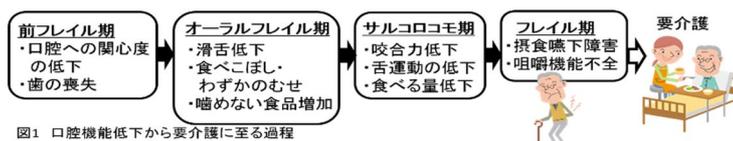
研究分野：歯周病

キーワード：高齢者 糖尿病関連歯周炎 オーラルフレイル 口腔機能低下症 唾液 歯肉溝滲出液 バイオマーカー

## 1. 研究開始当初の背景

高齢化が進む日本では、2025年に75歳以上の後期高齢者が全人口の18%を占め、2060年には65歳以上(前期・後期高齢者)が全人口の約40%となると言われている(総務省「国勢調査」「人口推計」)。2014年に日本老年医学会は、加齢とともに心身の活力が低下し、生活機能が障害され、心身の脆弱化が出現した状態をフレイルと定義し、健康な状態と要介護状態の中間段階と位置づけた。さらに、H26年国立長寿医療研究センターは、口腔機能の観点から全身の機能低下が進行

する過程を4段階に分け、口腔機能の低下から要介護状態に至る過程の概念を初めて示



した(図1)。つまりオーラルフレイルは口腔に現れる脆弱を意味し、その予防はフレイルあるいは要介護を遅らせ健康寿命の延伸に貢献すると考えられる。さらに、糖尿病、高血圧や心疾患などの慢性疾患が併存しているとフレイル進行に影響を与えと言われており、65歳以上の高齢者の糖尿病罹患がフレイルの高いリスクファクターであること、糖尿病の栄養療法がフレイルのリスクを減少させることが報告されている(JAMDA 16,2015:748-754)。しかしながら、糖尿病関連歯周炎患者とオーラルフレイルの関連について調べた研究はない。

## 2. 研究の目的

高齢者糖尿病関連歯周炎患者に対するオーラルフレイルの新たなリスクバイオマーカーを探索し、糖尿病関連歯周炎患者に対するフレイル予防につながる臨床研究を行う。現在、オーラルフレイル(口腔機能低下症)評価を行うためには様々な特殊機器を用いて口腔清掃状態、口腔湿度、咬合力、舌口唇運動、舌圧、咀嚼機能、嚥下機能の7項目を調べる必要があり、一般の歯科医院では、全ての機器を整備し診査するのは費用面でも困難な場合が多く、時間的労力も費やす。また研究代表者は、以前血液中で生成され糖尿病合併症に関与する最終糖化産物(AGEs)の前駆体が歯肉溝滲出液中に存在し、糖尿病患者でそのレベルが増加していることを初めて報告した(J Periodontol. 2014;85,1667-1675)。本研究は、糖尿病関連歯周炎患者から非侵襲的に採取できる唾液あるいは歯肉溝滲出液中の種々のバイオマーカーレベルと口腔機能低下症の評価法との相関を調べ、糖尿病関連歯周炎とオーラルフレイルの新規バイオマーカーを探索することを目的とする。

## 3. 研究の方法

(1)対象被験者：徳島大学病院生命科学・医学系研究倫理審査委員会の承認(番号3729)を得て、徳島大学病院歯科と柘富歯科医院を受診した65歳以上で、現在歯数が10本以上の患者116名を研究対象とした。

(2)問診：全身疾患の罹患の有無、検査値や罹患年数などを聴取した。

(3)歯周病検査：歯周組織精密検査(PD,BOP)、エックス線画像診査から歯周病の状態をステージ分類した。

(4)口腔機能検査：口腔衛生状態：細菌カウンターでの舌背上の微生物数の計測 評価基準 6.5 Log10 (CFU/ml)以上(レベル4以上) 口腔乾燥：ムーカスで舌背の湿度の計

測 評価基準 27.0 未満 デンタルプレスケールで咬合力測定 評価基準 500N 未満 舌口唇運動機能： 評価基準 pa//ta//ka のいずれかの1秒あたりの回数が6回未満 舌圧：舌圧測定器で計測 評価基準 最大舌圧が30 kPa 未満 咀嚼機能：2gのグミゼリーを20秒間咀嚼後のグルコース濃度をグルコセンサーで測定 評価基準 グルコース濃度100mg/dL 未満 嚥下機能：嚥下スクリーニング質問紙 EAT-10 を用いて評価 評価基準 合計点数が3点以上。これら7項目を評価し、3項目以上の該当で口腔機能低下症と診断した。

(5)検体採取とバイオマーカー測定：唾液および歯肉溝滲出液を採取しバイオマーカーレベル(酸化ストレスマーカー：8-OHdG・糖尿病関連マーカー：AGE・炎症関連マーカー：カルプロテクチン(CPT))について各種 ELISA キットを用いて測定した。また、唾液中の歯周病原細菌(*Porphyromonas gingivalis*)の割合を GC オーラルチェックセンターへ送付し測定した。

(6)統計：Mann-Whitney U test と Chi-square で2群間比較を、Spearman's 相関係数で2群間の相関関係を調べた。さらに多変量解析としてロジスティック回帰モデルと線形回帰モデルを行った。すべての解析は、EZR (自治医大)を用いて行った。

#### 4. 研究成果

##### (1)患者背景

対象被験者のうち 63.8%が口腔機能低下症と診断された (Table1)。口腔機能低下症群では、重度歯周炎(ステージ Ⅲ・Ⅳ)、糖尿病や高血圧などの罹患率が高い傾向があるが、有意差は認められなかった (Table2)。

|   | Median (25 <sup>th</sup> - 75 <sup>th</sup> )<br>Number (%) |
|---|---|
| Participants  | 116   |
| Age (years) <sup>a</sup>  | 73.0 (70.0 - 77.0)  |
| Sex (male) <sup>b</sup>   | 40 (34.5)   |
| Remaining teeth <sup>c</sup>                                      | 23.5 (19.3 - 26.0)  |
| Diabetes mellitus <sup>d</sup>                                    | 41 (35.3)   |
| Hypertension <sup>e</sup>   | 60 (51.7)   |
| Heart disease <sup>f</sup>  | 15 (12.9)   |
| Oral hypofunction <sup>g</sup>                                    | 74 (63.8)   |
| The number of examinations below the reference value <sup>h</sup> | 3.0 (2.0 - 4.0)   |
| Oral hygiene level <sup>i</sup>                                   | 5.0 (4.0 - 5.0)   |
| Oral moisture <sup>j</sup>  | 27.8 (26.0 - 29.3)  |
| Occlusal force (N) <sup>k</sup>                                   | 734.7 (506.7 - 947.3)                                       |
| Movement function of the tongue and lip (times/second)            |   |
| /Pa <sup>l</sup>  | 6.0 (5.6 - 6.4)   |
| /Ta <sup>m</sup>  | 6.0 (5.3 - 6.4)   |
| /Ka <sup>n</sup>  | 5.6 (5.1 - 6.0)   |
| Tongue pressure (kPa) <sup>o</sup>                                | 30.1 (25.5 - 34.6)  |
| Masticatory function (mg/dL) <sup>p</sup>                         | 233.5 (196.3 - 276.0)                                       |
| Swallowing function (score) <sup>q</sup>                          | 0 (0.0 - 1.0)   |
| Systemic frailty (score) <sup>r</sup>                             | 3.0 (2.0 - 5.0)   |
| Periodontitis stage III+IV <sup>s</sup>                           | 70 (60.3)   |
| PD≥4mm (%) <sup>t</sup>   | 18.1 (9.3 - 29.4)   |
| PD≥6mm (%) <sup>u</sup>   | 1.5 (0 - 5.6)   |
| PD≥6mm (site) <sup>v</sup>  | 2.0 (0 - 7.0)   |
| BOP (%) <sup>w</sup>  | 18.5 (10.1 - 31.5)  |
| Prevalence of <i>P. gingivalis</i> (%) <sup>x</sup>               | 0.007 (0 - 0.034)   |

a: Data are expressed as median (25<sup>th</sup> - 75<sup>th</sup>).

b: Data are expressed as number (percentage).

†: 7 missing values exist in data.

‡: 1 missing value exists in data.

|  | Median (25 <sup>th</sup> - 75 <sup>th</sup> )<br>Number (%) |                          | P-value |
|--|---|--------------------------|---------|
|  | Normal oral function (n=42)                                 | Oral hypofunction (n=74) |         |
| Age (years) <sup>a</sup>   | 72.0 (70.0 - 75.5)  | 74.0 (70.0 - 78.0)       | 0.43    |
| Sex (male) <sup>b</sup>  | 19 (45.2)   | 21 (28.4)                | 0.072   |
| Remaining teeth <sup>c</sup>   | 24.0 (21.0 - 27.0)  | 23.0 (18.0 - 26.0)       | 0.069   |
| Periodontitis stage III+IV <sup>d</sup>  | 23 (54.8)   | 47 (63.5)                | 0.43    |
| Diabetes mellitus <sup>e</sup>   | 41 (35.3)   | 28 (37.8)                | 0.55    |
| Hypertension <sup>f</sup>  | 60 (51.7)   | 41 (55.4)                | 0.34    |
| Heart disease <sup>g</sup>   | 15 (12.9)   | 11 (14.9)                | 0.57    |
| The number of examinations below the reference value <sup>h</sup>                                | 2.0 (1.0 - 2.0)   | 3.0 (3.0 - 4.0)          | <0.001* |
| Oral hygiene level (≥ 4) <sup>i</sup>  | 28 (66.7)   | 68 (91.9)                | 0.002*  |
| Oral moisture (≤ 27) <sup>j</sup>  | 9 (21.4)  | 39 (52.7)                | 0.002*  |
| Occlusal force (≤ 500 N) <sup>k</sup>  | 3 (7.5)   | 23 (33.3)                | 0.002*  |
| Movement function of the tongue and lip (any counts of Pa, Ta, Ka ≤ 6 times/second) <sup>l</sup> | 22 (52.4)   | 64 (86.5)                | <0.001* |
| Tongue pressure (≤ 30 kPa) <sup>m</sup>  | 3 (7.1)   | 54 (73.2)                | <0.001* |
| Masticatory function (≤ 100 mg/dL) <sup>n</sup>  | 0 (0)   | 3 (4.2)                  | 0.55    |
| Swallowing function (≥ 3 score) <sup>o</sup>   | 2 (4.8)   | 12 (16.2)                | 0.081   |
| Systemic frailty (≥ 10 score) <sup>p</sup>   | 3.0 (1.0 - 4.3)   | 4.0 (2.0 - 5.0)          | 0.14    |

a: Data are expressed as median (25<sup>th</sup> - 75<sup>th</sup>).

b: Data are expressed as number (percentage).

†: 7 missing values exist in data; 2 in Normal oral function group and 5 in Oral hypofunction group.

‡: Statistical analysis was performed using Mann-Whitney U test or Chi-square test.

\*P < 0.05

##### (2)唾液中のバイオマーカーと臨床検査値との相関

唾液中の calprotectin レベルは、単解析 (Table 3) では口腔湿潤度、舌口唇運動および咀嚼機能と負の相関を認めた。8-OHdG レベルは舌口唇運動と咀嚼機能に負の相関があり、糖尿病の検査値の HbA1c%との間に弱い相関を認めた。AGE レベルは舌口唇運動に負の相関を認めた。さらに、年齢・性別 (Model 1) や年齢・性別・歯周炎ステージ (Model 2) で交絡調整した多重線形回帰 (Table 4) は、calprotectin は口腔湿潤度と咀嚼機能との間に、8-OHdG は口腔衛生状態と舌口唇運動との間に、AGE は舌口唇運動との間に有意な関連が認められた。

Table 3 Simple correlation analysis between biomarkers in saliva and clinical variables

|  | calprotectin (ng/ml) |         | 8-OHdG (ng/ml) |         | AGE (ng/ml) |         |
|--|----------------------|---------|----------------|---------|-------------|---------|
|  | r                    | P-value | r              | P-value | r           | P-value |
| Age (years)  | 0.18                 | 0.063   | 0.0725         | 0.44    | 0.122       | 0.20    |
| Remaining teeth  | -0.018               | 0.85    | -0.0536        | 0.57    | 0.00787     | 0.93    |
| Diabetes mellitus parameters                           |                      |         |                |         |             |         |
| • HbA1c (most recent %) <sup>†</sup>                   | 0.063                | 0.59    | 0.39           | <0.001* | 0.21        | 0.073   |
| • HbA1c (max %) <sup>‡</sup>                           | -0.085               | 0.47    | 0.43           | <0.001* | 0.22        | 0.055   |
| • Duration (years) <sup>‡</sup>                        | -0.048               | 0.62    | 0.40           | <0.001* | 0.084       | 0.38    |
| The number of examinations below the reference value   | 0.056                | 0.56    | 0.14           | 0.13    | 0.19        | 0.043*  |
| Oral hygiene level                                     | -0.025               | 0.79    | -0.13          | 0.17    | -0.13       | 0.17    |
| Oral moisture  | -0.23                | 0.014*  | 0.052          | 0.58    | -0.070      | 0.46    |
| Occlusal force (N)                                     | 0.044                | 0.66    | -0.044         | 0.65    | -0.051      | 0.60    |
| Movement function of the tongue and lip (times/second) |                      |         |                |         |             |         |
| • Pa/  | -0.023               | 0.81    | -0.20          | 0.034*  | -0.22       | 0.017*  |
| • Ta/  | 0.19                 | 0.047*  | -0.27          | 0.004*  | -0.23       | 0.013*  |
| • Ka/  | 0.18                 | 0.059   | -0.22          | 0.018*  | -0.20       | 0.03*   |
| Tongue pressure (kPa)                                  | -0.002               | 0.99    | -0.025         | 0.80    | 0.006       | 0.95    |
| Masticatory function (mg/dL)                           | 0.27                 | 0.036*  | -0.19          | 0.041*  | -0.088      | 0.35    |
| Swallowing function (score)                            | 0.010                | 0.30    | -0.007         | 0.94    | -0.082      | 0.38    |
| Periodontal index                                      |                      |         |                |         |             |         |
| • PD ≥ 4mm (%) <sup>†</sup>                            | 0.0029               | 0.98    | 0.055          | 0.57    | 0.18        | 0.053   |
| • PD ≥ 6mm (%) <sup>‡</sup>                            | -0.019               | 0.84    | 0.072          | 0.45    | 0.069       | 0.46    |
| • PD ≥ 6mm (sites) <sup>‡</sup>                        | -0.017               | 0.86    | 0.065          | 0.49    | 0.085       | 0.37    |
| • BOP (%) <sup>‡</sup>                                 | -0.0075              | 0.94    | 0.132          | 0.16    | 0.26        | 0.005*  |
| • Proportion of <i>P. gingivalis</i> (%)               | 0.044                | 0.65    | -0.029         | 0.76    | 0.071       | 0.45    |
| Systemic frailty (score)                               | 0.010                | 0.30    | 0.14           | 0.14    | 0.10        | 0.28    |

†: 7 missing values exist in data.  
‡: 1 missing value exists in data.  
§: 38 missing values exist in data.  
‡: 2 missing values exist in data.  
Statistical analysis was performed using Spearman's rank correlation coefficient.  
\*P < 0.05, r: correlation coefficient

Table 4 Multivariable linear regression analysis with biomarkers in saliva

a. calprotectin (n=107)

| Explanatory Variables                                  | Model 1  |                |         | Model 2  |                |         |
|--|----------|----------------|---------|----------|----------------|---------|
|  | Estimate | 95% CI         | P-value | Estimate | 95% CI         | P-value |
| Oral hygiene level                                     | 0.006    | -0.169 - 0.181 | 0.946   | 0.007    | -0.169 - 0.183 | 0.933   |
| Oral moisture  | -0.096   | -0.168 - 0.023 | 0.01*   | -0.094   | -0.167 - 0.02  | 0.013*  |
| Occlusal force (N)                                     | -8.7E-05 | 0 - 0          | 0.664   | -9.6E-05 | 0 - 0          | 0.633   |
| Movement function of the tongue and lip (times/second) |          |                |         |          |                |         |
| • Pa/  | 0.032    | -0.179 - 0.243 | 0.764   | 0.038    | -0.174 - 0.249 | 0.726   |
| • Ta/  | 0.173    | -0.041 - 0.387 | 0.112   | 0.173    | -0.041 - 0.388 | 0.112   |
| • Ka/  | 0.087    | -0.111 - 0.284 | 0.346   | 0.093    | -0.105 - 0.292 | 0.352   |
| Tongue pressure (kPa)                                  | -0.005   | -0.033 - 0.023 | 0.715   | -0.006   | -0.034 - 0.022 | 0.678   |
| Masticatory function (mg/dL)                           | 0.003    | 0.001 - 0.006  | 0.006*  | 0.003    | 0.001 - 0.006  | 0.007*  |
| Swallowing function (score)                            | -0.001   | -0.009 - 0.008 | 0.914   | 0.003    | -0.006 - 0.073 | 0.928   |

b. 8-OHdG (n=108)

| Explanatory Variables                                  | Model 1  |                |         | Model 2  |                |         |
|--|----------|----------------|---------|----------|----------------|---------|
|  | Estimate | 95% CI         | P-value | Estimate | 95% CI         | P-value |
| Oral hygiene level                                     | -0.125   | -0.249 - 0     | 0.05*   | -0.125   | -0.25          | 0.005*  |
| Oral moisture  | 0.017    | -0.037 - 0.071 | 0.528   | 0.015    | -0.04          | 0.069   |
| Occlusal force (N)                                     | -3.3E-05 | 0 - 0          | 0.724   | -4.6E-05 | 0 - 0          | 0.79    |
| Movement function of the tongue and lip (times/second) |          |                |         |          |                |         |
| • Pa/  | -0.131   | -0.282 - 0.02  | 0.089   | -0.136   | -0.288 - 0.016 | 0.079   |
| • Ta/  | -0.171   | -0.326 - 0.016 | 0.031*  | -0.172   | -0.327 - 0.017 | 0.03*   |
| • Ka/  | -0.14    | -0.283 - 0.003 | 0.055   | -0.145   | -0.298 - 0.008 | 0.043*  |
| Tongue pressure (kPa)                                  | 0.005    | -0.015 - 0.024 | 0.64    | 0.005    | -0.014 - 0.025 | 0.997   |
| Masticatory function (mg/dL)                           | -0.002   | -0.003 - 0     | 0.077   | -0.002   | -0.003 - 0     | 0.085   |
| Swallowing function (score)                            | -0.008   | -0.06 - 0.044  | 0.765   | -0.011   | -0.063 - 0.042 | 0.688   |

c. AGE (n=109)

| Explanatory Variables                                  | Model 1  |                |         | Model 2  |                |         |
|--|----------|----------------|---------|----------|----------------|---------|
|  | Estimate | 95% CI         | P-value | Estimate | 95% CI         | P-value |
| Oral hygiene level                                     | -0.217   | -0.612 - 0.178 | 0.279   | -0.222   | -0.61          | 0.166   |
| Oral moisture  | -0.027   | -0.197 - 0.142 | 0.782   | -0.03    | -0.211         | 0.115   |
| Occlusal force (N)                                     | 0        | -0.001 - 0.001 | 0.741   | -3.6E-05 | -0.001 - 0.001 | 0.938   |
| Movement function of the tongue and lip (times/second) |          |                |         |          |                |         |
| • Pa/  | -0.342   | -0.818 - 0.134 | 0.158   | -0.364   | -0.82          | 0.084   |
| • Ta/  | -0.307   | -0.99 - 0.024  | 0.04*   | -0.305   | -0.979 - 0.031 | 0.037*  |
| • Ka/  | -0.244   | -0.694 - 0.205 | 0.283   | -0.288   | -0.73          | 0.154   |
| Tongue pressure (kPa)                                  | 0.003    | -0.059 - 0.064 | 0.932   | 0.008    | -0.033 - 0.069 | 0.79    |
| Masticatory function (mg/dL)                           | -0.007   | -0.008 - 0.003 | 0.347   | -0.002   | -0.008 - 0.003 | 0.411   |

P-value were derived using Multiple linear regression analysis. \*P < 0.05, CI: confidence interval  
Objective variable was a natural logarithmic transformation of each salivary biomarker concentration.  
calprotectin (a), 8-OHdG (b) and AGE (c).  
All explanatory variables other than sex and periodontal stage were continuous variables.  
Model 1 adjusted for age and sex (0 = female, 1 = male).  
Model 2 adjusted for the variables in model 1 and periodontal stage (0 = stage I+II, 1 = stage III+IV).

### (3) 口腔機能低下症診断の有無と唾液中バイオマーカーレベルとの関連

口腔機能低下症と診断された群では、いずれのバイオマーカーレベルも診断されなかった群と比較して高い傾向にあったが、有意差は認められなかった (Fig.1)

年齢・性別 (Model 1) や年齢・性別・歯周炎ステージ (Model 2) で交絡調整したロジスティック回帰分析を行うと calprotectin レベルと口腔機能低下症の診断の有無に有意な関連が認められたが、他のバイオマーカーでは関連が認められなかった (Table 5)

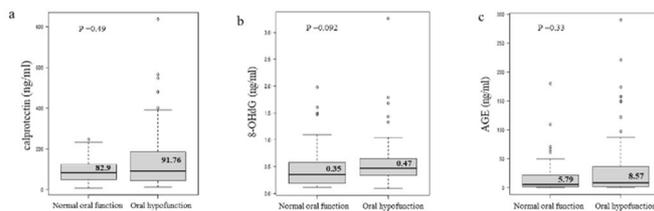


Fig.1 Biomarker levels in saliva of participants with normal oral function and oral hypofunction

Concentration of (a) calprotectin, (b) 8-OHdG and (c) AGE in saliva of participants with normal oral function and oral hypofunction  
The median is presented in each box beard.  
Statistical analysis was performed using Mann-Whitney U test.

Table 5 Multiple logistic regression analysis with the diagnosis of oral hypofunction as the objective variable

| Explanatory Variables | Model 1 |             |         | Model 2 |             |         |
|-----------------------|---------|-------------|---------|---------|-------------|---------|
|                       | OR      | 95%CI       | P-value | OR      | 95%CI       | P-value |
| calprotectin          | 1.004   | 1.000-1.009 | 0.048*  | 1.004   | 1.000-1.009 | 0.047*  |
| 8-OHdG                | 1.294   | 0.490-3.414 | 0.603   | 1.300   | 0.500-3.382 | 0.590   |
| AGE                   | 1.005   | 0.994-1.016 | 0.340   | 1.005   | 0.995-1.016 | 0.331   |

P-value was derived using Multiple Logistic regression analysis. \*P < 0.05, OR: odds ratio, CI: confidence interval  
Objective variable was the diagnosis of oral hypofunction (Normal oral function = 0, Oral hypofunction = 1).  
All explanatory variables other than sex and periodontal stage were continuous variables.  
Model 1 adjusted for age and sex (0 = female, 1 = male).  
Model 2 adjusted for the variables in model 1 and periodontal stage (0 = stage I+II, 1 = stage III+IV).

### (4) 基準値以下の口腔機能診査項目数と唾液中バイオマーカーレベルとの関連

基準値以下の口腔機能診査項目数と臨床検査値 (糖尿病の検査値、口腔機能測定値、歯周病検査値、唾液中バイオマーカー) との単変量解析 (Table 6) では、全ての口腔機能測定値との間に相関を認めた。また、残存歯数や唾液中の AGE レベルとの間に弱い相関があった。

さらに、年齢・性別 (Model 1) や年齢・性別・歯周炎ステージ (Model 2) で交絡調整した多重線形回帰 (Table 7) では、いずれの唾液中のバイオマーカーとの間にも有意な関連が認められなかった。

Table 6 Simple correlation analysis between the number of examinations below the reference value and clinical variables

|  | The number of examinations below the reference value |         |
|--|--|---------|
|  | r  | P-value |
| Age (years)  | 0.046  | 0.63    |
| Remaining teeth  | -0.24  | 0.009*  |
| Diabetes mellitus parameter                            |  |         |
| HbA1c (most recent %) <sup>†</sup>                     | 0.13   | 0.28    |
| HbA1c (max %) <sup>‡</sup>                             | 0.10   | 0.36    |
| Duration (years) <sup>§</sup>                          | -0.031   | 0.75    |
| Oral hygiene (level)                                   | 0.19   | 0.042*  |
| Oral moisture  | -0.34  | <0.001* |
| Occlusal force (N) <sup>¶</sup>                        | -0.41  | <0.001* |
| Movement function of the tongue and lip (times/second) |  |         |
| /Pa <sup>†</sup>                                       | -0.27  | 0.003*  |
| /Ta <sup>‡</sup>                                       | -0.34  | <0.001* |
| /Ka <sup>§</sup>                                       | -0.27  | 0.003*  |
| Tongue pressure (kPa)                                  | -0.53  | <0.001* |
| Masticatory function (mg/dL)                           | -0.24  | 0.011*  |
| Swallowing function (score)                            | 0.19   | 0.039*  |
| Periodontal index                                      |  |         |
| PD ≥ 4 mm (%) <sup>†</sup>                             | 0.067  | 0.48    |
| PD ≥ 6 mm (%) <sup>‡</sup>                             | 0.063  | 0.51    |
| PD ≥ 6 mm (sites) <sup>§</sup>                         | 0.049  | 0.60    |
| BOP (%) <sup>¶</sup>                                   | 0.12   | 0.22    |
| <i>P. gingivalis</i> (%)                               | 0.15   | 0.10    |
| Systemic frailty (score)                               | 0.18   | 0.059   |
| Biomarkers in saliva                                   |  |         |
| calprotectin (ng/ml)                                   | 0.056  | 0.56    |
| 8-OHdG (ng/ml)   | 0.14   | 0.13    |
| AGE (ng/ml)  | 0.19   | 0.043*  |

†: 7 missing values exist in data.

‡: 1 missing value exists in data.

§: 38 missing values exist in data.

¶: 2 missing values exist in data.

P-value was derived using Spearman's rank correlation coefficient.

\*P < 0.05, r: correlation coefficient

Table 7 Multivariable linear regression analysis with the number of examinations below the reference value

| Explanatory Variables | Model 1  |                   |         | Model 2  |                   |         |
|-----------------------|----------|-------------------|---------|----------|-------------------|---------|
|                       | Estimate | 95%CI             | P-value | Estimate | 95%CI             | P-value |
| calprotectin (n=111)  | 0.13005  | -0.11150, 0.3716  | 0.29    | 0.13945  | -0.10230, 0.38119 | 0.26    |
| 8-OHdG (n=114)        | 0.08556  | -0.23661, 0.40773 | 0.60    | 0.07259  | -0.25024, 0.39543 | 0.66    |
| AGE (n=115)           | 0.07499  | -0.02675, 0.17673 | 0.15    | 0.06475  | -0.03930, 0.16881 | 0.22    |

P-value were derived using Multiple liner regression analysis. CI: confidence interval

Objective variable was the number of examinations below the reference value.

All explanatory variables other than sex and periodontal stage were continuous variables.

Model 1 adjusted for age and sex (0 = female, 1 = male).

Model 2 adjusted for the variables in model 1 and periodontal stage (0 = stage I+II, 1 = stage III+IV).

## (5) 考察と結論

高齢者の唾液中のバイオマーカーは、口腔機能診査測定値と関連があり、calprotectinが口腔機能低下症の診断に有用である可能性を示した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>榎富健二、板東美香、稲垣裕司、木戸理恵、植村勇太、畑田祐佳里、木戸淳一、湯本浩通 |
| 2. 発表標題<br>糖尿病関連歯周炎高齢患者のオーラルフレイルリスクバイオマーカーの探索       |
| 3. 学会等名<br>第66回春季日本歯周病学会学術大会                        |
| 4. 発表年<br>2023年                                     |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>榎富健二、板東美香、稲垣裕司、木戸理恵、植村勇太、畑田祐佳里、木戸淳一、湯本浩通 |
| 2. 発表標題<br>歯周病高齢患者のオーラルフレイルと口腔内バイオマーカーとの関連          |
| 3. 学会等名<br>第66回秋季日本歯周病学会学術大会                        |
| 4. 発表年<br>2023年                                     |

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

|       | 氏名<br>(ローマ字氏名)<br>(研究者番号)                      | 所属研究機関・部局・職<br>(機関番号)                       | 備考         |
|-------|--|---|------------|
| 研究分担者 | 木戸 淳一<br><br>(KIDO Jun-ichi)<br><br>(10195315) | 徳島大学・大学院医歯薬学研究部(歯学域)・准教授<br><br><br>(16101) | 2023年3月で退職 |
| 研究分担者 | 稲垣 裕司<br><br>(INAGAKI Yuji)<br><br>(50380019)  | 徳島大学・病院・講師<br><br><br>(16101)               |            |

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 |
|---------|---------|
|---------|---------|