

令和元年6月18日現在

機関番号：11101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K11879

研究課題名(和文) 歯周病菌がフレイルに与える影響の解明を目的とした疫学研究とフレイル予防法の開発

研究課題名(英文) An epidemiological research to elucidate the effects of periodontal disease bacteria to frailty and development of frailty prophylaxis

研究代表者

小林 恒 (Kobayashi, Wataru)

弘前大学・医学研究科・教授

研究者番号：50234860

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)：口腔機能の低下であるオーラルフレイルはフレイルの前駆症状とされる。本研究の目的は口腔内環境とフレイルの関係を明らかにすることを目的とした。対象群の455人中でフレイルの数は男性で176人中13人(7.3%)、女性は302人中37人(12.3%)であった。フレイルの発現には、歯数の減少と低舌圧が危険因子であり、滑舌機能(ODK)は関係していなかった。舌圧にはRed complex(歯周病菌群)が有意に相関しており、Red complexオーラルフレイルにおける重要な因子であることが判明した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

フレイルは加齢に伴う虚弱を意味し、要介護へ至る不可逆的状态である。そのためフレイルへ移行することを阻止することが重要である。口腔機能の低下であるオーラルフレイルは全身のフレイルの前駆症状であり口腔機能低下を知ることでフレイルの前段階で何らかの予防的介入が可能となる。また口腔機能低下と口腔内環境との関係を知ることはオーラルフレイルの予防が可能となるとともにフレイル予防にも繋がると考えられる。本研究から舌圧がフレイルと関連する要素であるとともに歯周病が有意に関係していることが明らかとなった。

研究成果の概要(英文)：Oral frailty or the loss of oral functionality can be a symptomatic precursor of overall frailty. The purpose of this study is to verify oral oral environmental factors that are associated with frailty. Of the 455 participants with complete datasets, frailty was identified in 13 (7.6%) of 170 males and in 33 (11.6%) of 285 females. Fewer teeth and lower tongue pressure were risk factors for developing overall frailty among elderly residents. Frailty was not associated with oral diadochokinesis (ODK) function. Red complex (periodontal disease bacteria) is associated with tongue pressure, and is thus an important factor associated with oral frailty.

研究分野：口腔外科学

キーワード：オーラルフレイル フレイル レッドコンプレックス 歯周病菌 舌圧 オーラルディアドコキネシス

1. 研究開始当初の背景

フレイルは 1986 年に O'Brien¹⁾らにより高齢者の脆弱性が亢進した状態として Frailty という言葉を用いて発表し、その後 2001 年 Fried²⁾により握力低下、活動量の低下、歩行速度の低下、疲労感、体重減少の 5 項目の内 3 項目以上該当する場合にフレイルと定義した。

フレイルは要介護状態へ移行し不可逆であるため早期に発見しフレイルへの移行を阻止することが、生活機能の維持・向上に重要である。一方、口腔機能の低下であるオーラルフレイルはフレイルの前駆症状もしくは加速因子の一つと考えられ、フレイルの早期発見として重要とされている。一方、近年において口腔内細菌と全身疾患との関連性が多数報告されている。口腔内細菌による慢性感染症が全身疾患と密接に関わることが多く報告されている。

2. 研究の目的

そこで今回、著者らは地域住民においてフレイルと口腔内環境の関連を調査し、さらに侵襲性歯周病原菌である Red complex (*Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola*) の口腔機能低下に及ぼす影響を明らかにすることを目的として一般地域住民を対象として大規模疫学研究を行い統計学的に検討した。

3. 研究の方法

(1) 対象者：対象は岩木健康増進プロジェクトに参加した、60 歳以上で欠損値のあるものを除いた 455 名 (男性 170 名、女性 285 名) を対象とした。

(2) アンケート調査：対象者には事前に自己記入式の質問用紙を配布し健診当日に個人面接を行い回答の確認後に回収した。調査項目は背景因子として性別、年齢、喫煙 (Pack year)、飲酒 (アルコール量)、運動習慣を調査した。身長と体重から BMI (Body mass index) を算出した。

(3) 口腔内診査：口腔内の診査は歯科医師により残存歯数、歯周ポケットの深さを計測し、3 mm 以下を正常、4 mm 以上を歯周病ありと判定した。嚥下機能に関しては、アンケート調査より「お茶や汁物でむせることがありますか」という質問に対してであると答えた人を嚥下障害ありと判定した。

(4) 口腔機能評価：口腔機能評価として舌圧は舌圧測定器 (JMS 舌圧測定器オーライズ、ジーシー、東京) を用いて最大舌圧を測定した。オーラルディアドコキネシス (ODK) は ODK 測定器 (健口くん、竹井機器、新潟) を用いて 5 秒間に /pa/、/ta/、/ka/ をそれぞれできるだけ速く繰り返し、その回数を測定することで、口腔機能を評価した。

(5) 口腔内細菌検出：舌苔から検体を採取し DNA 抽出、16SrDNA 部分を PCR 増幅し、次世代シーケンサーによる DNA 塩基配列を決定し、微生物同定データベース DB-BA9.0 を用いて口腔内細菌の菌種を推定した。重度歯周病と関連が強いとされる 3 菌種である Red complex (*Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola*, *Tannerella forsythensis*) の全細菌に占める割合を計算し Red complex 比として使用した。

(6) フレイル評価：フレイルは Morley の簡易 FRAIL 質問表に沿って 5 つに分類した³⁾。

(7) 統計解析：舌圧、ODK に関連する因子は重回帰分析を用い、フレイルと関連する因子の相関関係はロジスティック分析を用いた。すべてのデータ解析には SPSS ver.25 (IBM 社、日本) を用

い、統計学的な有意水準は $p < 0.05$ とし、 $p < 0.10$ を有意傾向ありとした。

4. 研究成果

平成 28 年度岩木健康増進プロジェクトに参加した、60 歳以上で欠損値のあるものを除いた 455 名（男性 170 名、女性 285 名）のうち、フレイルと診断された対象者は 46 名で全体の約 1 割であった。男女別では男性 13 名（28.3%）、女性 33 名（71.7%）と女性が男性の約 3 倍であった。

1) フレイルと健常群の対象者の比較（単変量解析）（表 1）

フレイル群と健常群の口腔内の検査結果と社会的因子を比較した。/pa/6.0 回/秒未満、/ta/5.6 回/秒未満、/ka/5.0 回/秒未満のいずれか一つを含むものを ODK 低下とした。現在歯数、舌圧、年齢、ODK の各発音、BMI、筋肉量、Red Complex 比、運動習慣、誤嚥、ODK 低下に有意な相関関係を認めた。

表 1 対象者の特徴

		健常群 (n=409)	フレイル群 (n=46)	p-value
現在歯数(本)		17.4 ± 9.3	10.9 ± 10.3	<0.001a
舌圧(kPa)		29.2 ± 8.0	24.0 ± 9.4	0.001a
年齢(歳)		68.8 ± 6.4	74.5 ± 7.9	<0.001a
/pa/(回/秒)		6.3 ± 0.8	5.9 ± 0.9	0.006a
/ta/(回/秒)		6.2 ± 0.8	5.8 ± 1.1	0.003a
/ka/(回/秒)		5.8 ± 0.7	5.4 ± 1.1	0.013a
BMI (kg/m ²)		23.1 ± 3.1	24.1 ± 3.1	0.067a
Pacyar		7.2 ± 16.2	5.7 ± 15.4	0.283a
alcohol(g/日)		10.2 ± 19.1	7.3 ± 21.0	0.095a
筋肉量(kg)		39.0 ± 7.5	36.3 ± 6.1	0.014a
Redcomplex 比		0.4 ± 0.8	0.3 ± 0.4	0.143a
性別	男性	157(38.4%)	13(28.3%)	0.178b
	女性	252(61.6%)	33(71.7%)	
齲蝕	なし	306(74.8%)	31(67.4%)	0.657b
	あり	101(25.2%)	12(32.6%)	
歯周病	なし	63(15.4%)	7(15.2%)	0.548b
	あり	306(84.6%)	26(84.8%)	
誤嚥	なし	342(83.6%)	30(65.2%)	0.002b
	あり	67(16.4%)	16(34.8%)	
ODK 低下	なし	282(68.9%)	24(52.2%)	0.022b
	あり	127(31.1%)	22(47.8%)	

a、 Mann Whitney 検定; b、 カイ二乗検定

Abbreviations: BMI、 body mass index; Packyear、 1日の喫煙本数/20×喫煙年数; ODK、 oral diadochokinesis.

2) 舌圧と ODK に影響を与える因子の検討 (表 2)

舌と ODK に関連する因子を重回帰分析で解析した。(表 2)舌圧と ODK すべてが年齢と強く相関し ($p < 0.05$)、舌圧は他に現在歯数、BMI、Red Complex 比、筋肉量に強い関連性を認めた ($p < 0.05$)、しかし、ODK 各発音は現在歯数、BMI、Red complex 比に有意な相関関係は認めなかった。

表 2 舌圧、ODK に関連する因子の多変量解析

	現在歯数 (本)		BMI (kg/m ²)		年齢(歳)		Red Complex 比		筋肉量(kg)	
	P 値		P 値		P 値		P 値		P 値	
舌圧(kPa)	0.11	0.021	0.098	0.021	-0.308	0.03	-0.095	0.03	0.127	0.006
/pa/(回/秒)	0.054	0.275	0.047	0.325	-0.285	<0.001	0.026	0.576	-0.038	0.427
/ta/(回/秒)	0.046	0.335	0.039	0.855	-0.389	<0.001	0.026	0.548	-0.026	0.588
/ka/(回/秒)	0.054	0.268	-0.012	0.798	-0.35	<0.001	0.035	0.438	-0.097	0.04

3) フレイルに影響を及ぼす因子の検討 (表 3)

フレイルに関連する因子の相関関係をロジスティック解析を用いて検討した。フレイルの有無と現在歯数、舌圧、年齢、BMI は強く相関し、フレイルへ移行するリスク因子および影響する因子として考えられる。しかし、ODK 低下には有意な相関関係は認めなかった。

表 3 フレイルに関連する因子の多変量解析

	B	P 値	Odds 比	OR の 95% 信頼区間
現在歯数(本)	-0.035	0.048	0.965	0.932 - 1
舌圧(kPa)	-0.042	0.043	0.959	0.92 - 0.999
BMI (kg/m ²)	0.107	0.039	1.113	1.005 - 1.231
飲酒量(g)	-0.003	0.779	0.997	0.978 - 1.017
ODK 低下	0.196	0.573	1.216	0.616 - 2.402
年齢(歳)	0.071	0.006	1.074	1.021 - 1.129

4) フレイルの危険因子は舌圧の低下と歯数の減少であり、ODK は関連していなかった。フレイルの前駆状態としてのオーラルフレイルの評価には歯数と舌圧が適しており、また舌圧低下を含めたオーラルフレイルの予防には歯周病菌である Red complex を減少させるためにも歯周病

の制御が有益であると思われた。

引用文献

1. O'Brien TD, et al. Some aspects of community care of the frail and elderly: the need for assessment. Gerodontol Clin(Basel). 1968、 10:218-227.
2. Fried LP、 Tangen CM、 Walston J、 Newman AB、 Hirsch C、 Gottdiener J、 et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2001、 56: M146-156.
3. John E. Morley et al. Frailty Consensus: A Call to Action. J Am Med Dir Assoc. 2013、 14:392-397.

5 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 3 件)

野口貴雄、田村好弘、小山俊朗、長内俊之、佐竹杏奈、石崎博、福田はるか、徳田系代、沢田かおり、和田啓二、中路重之、井原一成、村下公一、小林恒。一般地域住民における口腔内環境と口腔細菌叢に関する研究。体力栄養免疫学会雑誌 28. 2018、 pp. 68-71. 査読なし

佐竹杏奈、小山俊朗、田村好弘、長内俊之、野口貴雄、石橋博、福田はるか、倉内静香、徳田系代、相馬優樹、村下公一、中路重之、小林恒。高齢者の口腔機能とフレイルの関係: 体力栄養免疫学会誌 27、2017、 pp.79-82. 査読なし

佐竹杏奈、乾明成、小山俊朗、田村好弘、長内俊之、野口貴雄、石崎博、倉内静香、徳田系代、相馬優樹、村下公一、高橋一平、中路重之、小林恒。地域住民高齢者の口腔機能検査-特に舌圧とオーラルディアドコキネシスに関して-。体力栄養免疫学会誌 26. 2016、 pp. 114-118. 査読なし

[学会発表] (計 3 件)

Wataru Kobayashi、Anna Satake、Haruka Fukuda、Beg wan Teh、Takao Kon、Kousei Kubota、Ken Furudate. A study of Relationship between Oral Hypofunction and Oral Microbiota. 13th Asian Congress on Oral & Maxillofacial Surgery 2018.

佐竹杏奈、小山俊朗、田村好弘、長内俊之、野口貴雄、石崎博、福田はるか、倉内静香、徳田系代、相馬優樹、村下公一、中路重之、小林恒。第 27 回体力栄養免疫学会 2017.

佐竹杏奈、乾明成、小山俊朗、田村好弘、長内俊之、野口貴雄、石崎博、倉内静香、徳田系代、相馬優樹、村下公一、高橋一平、中路重之、小林恒。地域住民高齢者の口腔機能検査-特に舌圧とオーラルディアドコキネシスに関して-。第 26 回体力栄養免疫学会 2016.

6. 研究組織

研究分担者氏名: 中路重之

ローマ字氏名: Sigeyuki Nakaji
所属機関名:弘前大学大学院医学研究科
職名:特任教授
研究者番号:10192220

研究分担者氏名:乾 明成
ローマ字氏名: Akinari Inui
所属機関名:弘前大学大学院医学研究科
職名:客員研究員
研究者番号:20746391

研究分担者氏名:沢田 かほり
ローマ字氏名: Kaori Sawada
所属機関名:弘前大学大学院医学研究科
職名:助教
研究者番号:50624889

研究分担者氏名:佐竹 杏奈
ローマ字氏名: Anna Satake
所属機関名:弘前大学大学院医学研究科
職名:客員研究員
研究者番号:40791124