

平成21年5月1日現在

研究種目：基盤研究（B）
 研究期間：2005～2008
 課題番号：17390511
 研究課題名（和文） 歯の喪失は痴呆のリスクになるか—MRIによる長期前向き研究
 研究課題名（英文） Is tooth loss a risk factor of dementia?
 —Prospective study by means of MRI
 研究代表者
 菊池 雅彦（KIKUCHI MASAHIKO）
 東北大学・病院・教授
 研究者番号 60195211

研究成果の概要：

脳MRI検査による画像から得られた大脳虚血性病変に関する Fazekas スコアと口腔内状況との偏相関分析（年齢調整）を行ったところ、上顎歯数および上下顎合計歯数と、一部の病変の Fazekas スコアとの間に有意 ($p < 0.05$) な負の相関が認められた。大脳虚血性病変は認知機能障害と関連することが報告されており、今回の結果から、歯の保有数、とりわけ上顎の歯数が少ないほど、認知症のリスクが高くなる可能性が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
2005年度	4,300,000	0	4,300,000
2006年度	3,100,000	930,000	4,030,000
2007年度	3,100,000	930,000	4,030,000
2008年度	3,800,000	1,140,000	4,940,000
年度			
総計	14,300,000	3,000,000	17,300,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：歯学・補綴系歯学

キーワード：歯の喪失、歯周病、脳MRI、認知症、大脳虚血性病変、Fazekas スコア

1. 研究開始当初の背景

歯や口腔の状態が種々の心身機能と関連があることが報告されており、Harvard 大学の研究によると、歯数が少ない人では多い人に比べて、歯周病がある人ではない人に比べて脳梗塞の発症率が有意に高いことが示され、その理由として歯周病による慢性炎症が脳の動脈硬化を促進する可能性が指摘されている (Joshiyura *et al.*, 2003)。このことは、歯の喪失や歯周病が脳血管性認知症の

リスクに関連することを示唆している。

一方、報告者らが地域高齢者に実施した歯科健診と脳MRI検査の分析結果から、歯数や噛み合わせの数と脳灰白質容積が有意に相関する領域が示された。これらの領域は側頭葉と前頭葉に多くみられ、その中には記憶の中核である海馬が含まれていた。海馬はアルツハイマー病で最初に萎縮がみられる領域であることから、歯の喪失がアルツハイマー型認知症のリスクと関連することが推察された。

2. 研究の目的

歯の喪失が認知症のリスクになるか否か、なるとすれば他の要因と比較してどの程度のリスクか、またいかなる発生機序によるのかなど、疑問が山積している。これらを明らかにするためには、被験者を長期間追跡調査する前向き研究が必須である。

そこで、本研究は歯の欠損がある人や歯周病に罹患している人を対象に、脳MR I 検査を実施し、口腔内状況と脳の形態および機能との関連を検討することを目的に行うこととした。当面は被験者を募集して基礎データを収集することとし、今後 10 年以上の追跡を目標とする。

3. 研究の方法

(1) 研究倫理委員会の承認

研究開始に先立ち、研究計画書を作成して、東北大学大学院歯学研究科研究倫理委員会に提出し、承認を得た。

(2) 被験者とインフォームドコンセント

東北大学病院附属歯科医療センター内の主として総合歯科診療室に通院する患者ならびに一部他科診療室に通院する患者から、被験者を募集した。被験者としての条件は、歯の欠損や歯周病を有する 65 歳以上の高齢者とし、さらにMR I 検査に備え、閉所恐怖症でないこと、心臓ペースメーカーや脳動脈瘤金属クリップ等を装着していないことを条件に加えた。被験者には本研究の主旨と内容および安全性について十分に説明し、文書による同意書を得ることとした。

(3) 口腔内診査

東北大学病院附属歯科医療センター総合歯科診療室にて、被験者に対し口腔内診査を実施した。診査においては、現在歯数、欠損歯数、義歯使用状況、歯周ポケット深さ、出血・排膿の有無による歯周病の評価などを行った。

(4) 脳MR I 撮影と画像診断

脳MR I 撮影は、MR I とCT撮影を専門としている医療施設（仙台星陵クリニック）に、研究用として脳MR I 単純撮影（造影なし）を依頼した。MR I は、GE横河メディカル社製MR装置（1.5 テスラ）を用い、スピネコー法により T1 強調像水平断面画像および T2 強調画像水平断面画像を撮影した。得られたデータについては、分担研究者であ

る画像医学専門医が大脳虚血性病変の判定を行った。これらの判定には、以下のFazekasスコアが用いられた。

①DWMH (deep white matter hyperintensity : 深部白質高信号域)

- 0: absence
- 1: punctuate
- 2: beginning of confluent
- 3: large confluent areas

②PVH (periventricular hyperintensity : 脳室周囲高信号域)

- 0: absence
- 1: caps or pencil thin lining
- 2: smooth halo
- 3: irregular PVH extending into DWMH

③SCH (subcortical gray matter hyperintensity : 皮質下灰白質高信号域)

- 0: absence
- 1: punctuate
- 2: multi-punctuate
- 3: diffuse

なお、異常が認められた場合には、精密検査や神経内科専門医の受診を勧める文書が被験者に送付した。

(5) 口腔内状況と脳MR I 所見の関連についての解析

口腔内状況およびFazekasスコアに関する各変数について、統計解析ソフトSPSS Ver. 14を用いて集計ならびに統計解析を行った。なお、有意水準は、 $p < 0.05$ とした。

4. 研究成果

(1) 被験者について

被験者の総数は61名（男性24名、女性37名）で、平均年齢は70.54歳、最小年齢は63歳（65歳以上を条件としたが63歳の1名のみ例外で参加）、最大年齢は86歳であった。

(2) 現在歯数、義歯使用、歯周病の状況

表1 現在歯数の平均、最小、最大

	上顎歯数	下顎歯数	合計歯数
平均	9.59	11.07	20.66
最小	0	3	3
最大	16	16	32

(本)

表2 現在歯数の度数分布

	上顎歯数	下顎歯数	合計歯数
0~9本	25	18	5
10~19本	36	43	18
20本以上	-	-	38

(人)

表3 義歯装着数の度数分布

義歯装着数	度数
0	29
1	19
2	13

(人)

表4 歯周病罹患歯数

	ポケット 4mm 以上 の歯数	出血あり の歯数	排膿あり の歯数
平均	3.77	3.95	0.13
最小	0	0	0
最大	18	15	4

(本)

(3) Fazekas スコアによる判定の度数分布
表5

Fazekas スコア	DWMH-A	DWMH-P
0	15	24
1	31	23
2	12	11
3	3	3

(人)

DWMH-A : DWMH 前部、DWMH-P : DWMH 後部

表6

Fazekas スコア	PVH-A	PVH-P
0	33	34
1	20	20
2	7	6
3	1	1

(人)

PVH-A : PVH 前部、PVH-P : PVH 後部

表7

Fazekas スコア	SCH-BG	SCH-Th	SCH-BS
0	46	60	59
1	6	1	2
2	9	-	-
3	-	-	-

(人)

SCH-BG : SCH 基底核、SCH-Th : SCH 視床、
SCH-BS : SCH 脳幹

(4) 相関分析

① 年齢と各変数との相関

年齢と口腔内状況の各変数（上顎歯数、下顎歯数、合計歯数、ポケット4mm以上の歯数、出血ありの歯数、排膿ありの歯数）との間に

は有意な相関は認められなかった。

一方、年齢と各領域の Fazekas スコアとの間では、PVH-A ($r=0.35$, $p=0.006$)、PVH-P ($r=0.369$, $p=0.003$)、SCH-BG ($r=0.286$, $p=0.025$) において、有意な正の相関が認められた (r は Pearson の相関係数、 p は有意確率)。

② 現在歯数・義歯装着数と Fazekas スコアとの相関

表8

	上顎 歯数	下顎 歯数	合計 歯数	義歯 装着数
DWMH-A	-0.234 0.07	-0.7 0.592	-0.178 0.171	0.099 0.449
DWMH-P	-0.284 0.027	-0.129 0.321	-0.238 0.065	0.124 0.343
PVH-A	-0.348 0.006	-0.216 0.095	-0.32 0.012	0.296 0.02
PVH-P	-0.356 0.005	-0.232 0.071	-0.333 0.009	0.289 0.024
SCH-BG	-0.294 0.022	-0.148 0.256	-0.253 0.049	0.179 0.166
SCH-Th	-0.165 0.203	-0.038 0.769	-0.12 0.358	0.207 0.109
SCH-BS	-0.151 0.245	-0.003 0.979	-0.094 0.472	0.178 0.169

上段 : Pearson の相関係数
下段 : 有意確率 (両側)

表8に示すように、上顎歯数とDWMH-P、PVH-A、PVH-P、SCH-BGとの間、合計歯数とPVH-A、PVH-P、SCH-BGの間には、それぞれ有意な負の相関が認められ、また義歯装着数とPVH-A、PVH-Pの間には、有意な正の相関が認められた。したがって、これらの領域では、上顎歯数、合計歯数が少ないほど、また義歯装着数が多いほど、Fazekas スコアが大きい、すなわち病変が多いことが示された。しかしながら、下顎歯数と各領域の Fazekas スコアとの間には相関がなかった。

上顎歯数は、下顎歯数 ($r=0.623$, $p=0.000$) および合計歯数 ($r=0.921$, $p=0.000$) と強い正の相関がみられ、義歯装着数 ($r=-0.984$, $p=0.000$) と強い負の相関がみられた。しかし、下顎歯数のみが各領域の Fazekas スコアとの間には相関がなかったことから、合計歯数や義歯装着数と各 Fazekas スコアとの相関は、上顎歯数と各 Fazekas スコアとの相関の影響が表れたものと考えられた。

③歯周病関連変数と Fazekas スコアとの相関表 9

	ポケット 4mm 以上 の歯数	出血あり の歯数	排膿あり の歯数
DWMH-A	-0.159 0.222	-0.301 0.019	-0.014 0.916
DWMH-P	-0.055 0.676	-0.186 0.152	0.158 0.224
PVH-A	-0.077 0.558	-0.091 0.483	0.08 0.541
PVH-P	-0.09 0.49	-0.105 0.42	0.092 0.482
SCH-BG	-0.184 0.156	-0.048 0.711	-0.044 0.737
SCH-Th	-0.104 0.427	0.002 0.991	-0.029 0.825
SCH-BS	-0.03 0.817	-0.088 0.501	0.116 0.974

上段：Pearson の相関係数
下段：有意確率（両側）

歯周病関連変数の中では、唯一、出血ありの歯数が DWMH-A との間で有意な相関が認められた。しかし、出血ありの歯数と上顎歯数との間に相関 ($r=0.278$, $p=0.03$) があったので、上顎歯数の影響を除外した偏相関分析を行ったところ、出血ありの歯数と DWMH-A との間には有意な相関はなくなった。

他の変数と各 Fazekas スコアとの間には相関が認められなかった。

④年齢調整による偏相関分析表 10

	上顎歯数	合計歯数	義歯 装着数
DWMH-A	-0.198 0.129	-0.131 0.317	0.55 0.678
DWMH-P	-0.257 0.047	-0.204 0.118	0.09 0.495
PVH-A	-0.307 0.017	-0.265 0.041	0.248 0.056
PVH-P	-0.314 0.015	-0.277 0.032	0.238 0.068
SCH-BG	-0.255 0.05	-0.202 0.121	0.132 0.317
SCH-Th	-0.138 0.292	-0.086 0.513	0.18 0.168
SCH-BS	-0.15 0.252	-0.092 0.486	0.178 0.174

上段：Pearson の相関係数
下段：有意確率（両側）

今回は、年齢と現在歯数との間には有意な相関は認められなかったが、一般に、年齢と現在歯数は強い相関を示すことと、今回の結果で年齢と PVH-A、PVH-P、SCH-BG の Fazekas スコアに相関があったことから、先の相関分析で一部 Fazekas スコア有意な相関があった上顎歯数、合計歯数、義歯装着数と各 Fazekas スコアとの間で年齢調整による偏相関分析を行ったところ、上顎歯数と DWMH-P、PVH-A、PVH-P との間、合計歯数と PVH-A、PVH-P との間に有意な負の相関が認められた（表 10）。

(5)まとめ

大脳白質病変とよばれる深部白質高信号域（DWMH）および脳室周囲高信号域（PVH）は、T2およびプロトン密度強調MR画像において認められる、びまん性あるいは斑状に広がる脳病変であり、脳の細動脈変化に起因する虚血性病変と考えられている。高度な脳室周囲白質病変では脳卒中の危険比率が4.7（95% CI = 2.0~11.2）、皮質下白質病変では危険比率3.6（95% CI = 1.4~9.2）であり、年齢や高血圧など、他の危険因子に独立した脳卒中の危険因子とされている。したがって、これらは脳血管性認知症の危険因子である。

一方、皮質下灰白質病変（SCH）は、基底核、視床、脳幹部などの皮質下の灰白質にみられる T2 強調像高信号変化であり、その解剖学的位置から穿通枝領域の病変と考えられる。これには、ラクナ梗塞の微小なものや虚血性変化が混在したものが含まれると考えられる。微小梗塞（ラクナ梗塞）は脳卒中、認知症の独立した危険因子といわれており、またうつ病の症状の増悪因子ともいわれている。

今回の研究結果は、横断研究によるものではあるが、高齢者において歯の保有数、とりわけ上顎歯の保有数が少ない人ほど、大脳白質病変や皮質下灰白質病変が多くみられる傾向があることが統計学的に示された。今後も本研究を継続して、同一被験者を追跡調査し、歯の保有数の変化と大脳の虚血性病変との関係を検討することとする。下顎歯の保有数が大脳の虚血性病変と相関を示さなかったことの説明は現時点では困難であるので、被験者数をさらに追加して検討を行う必要があると考えられる。

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1件)

- ① 菊池雅彦、高齢者の口腔衛生と全身の健康との関連、東北歯誌、25、51-64、2006、査読無

[学会発表] (計1件)

- ① 西村一将、高津匡樹、大井孝、菊池雅彦、玉澤佳純、服部佳功、坪井明人、佐藤智昭、岩松正明、伊藤進太郎、小牧健一朗、土谷昌広、山口哲史、大森芳、辻一郎、渡辺誠、地域高齢者における口腔状態と精神機能の縦断的検討、第18回日本老年歯科医学会総会・学術大会、平成19年6月21日、札幌市教育文化会館

6. 研究組織

(1) 研究代表者

菊池 雅彦 (KIKUCHI MASAHIKO)
東北大学・病院・教授
研究者番号：60195211

(2) 研究分担者

坪井 明人 (TSUBOI AKITO)
東北大学・病院・准教授
研究者番号：00241646

岩松 正明 (IWAMATSU MASA AKI)
東北大学・病院・助教
研究者番号：30343031

玉澤 佳純 (TAMAZAWA YOSHINORI)
東北大学・病院・准教授
研究者番号：10124603

木之村 重男 (KINOMURA SHIGEO)
東北大学・病院・講師
研究者番号：70281996

下西 充 (SHIMONISHI MITSURU)
東北大学・病院・助教
研究者番号：40302153

(3) 連携研究者

なし