

令和 5 年 6 月 2 日現在

機関番号：14401

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2022

課題番号：19K19122

研究課題名（和文）高齢者の口腔機能と全身疾患，機能との関連：機械学習を用いた網羅的かつ縦断的解析

研究課題名（英文）Relationship between oral function and systemic disease and function in the elderly: comprehensive and longitudinal analyses using machine learning.

研究代表者

三原 佑介（Mihara, Yusuke）

大阪大学・大学院歯学研究科・招へい教員

研究者番号：30779096

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,000,000円

研究成果の概要（和文）：地域在住高齢者860名（ベースライン時：69-71歳423名，79-81歳437名）を対象として、一般化推定方程式（GEE）を用いてベースライン時の口腔の健康状態が3年間の認知機能低下にどのように影響するか検討したところ、ベースライン時の歯の数（非標準化係数： $B=0.031$ ， $p=0.022$ ）と咬合力（ $B=0.103$ ， $p=0.004$ ）は、他の危険因子を調整しても、追跡調査時の認知機能と関連していることが明らかとなった。さらに、より多くの歯を維持すること（ $B=0.009$ ， $p=0.004$ ）と、より強い咬合力（ $B=0.020$ ， $p=0.040$ ）は、認知機能の低下を緩衝した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

認知症は高齢化が進むわが国の大きな健康問題であるが、有効な認知症治療法はほとんどない。しかしながら、認知機能低下を予防するための介入のうち、治療可能なリスクファクターとして口腔の健康に関心が高まっている。本研究では、70歳および80歳の日本人を対象に、口腔の健康状態が3年間の認知機能低下に与える影響を調査することを目的とした。分析の結果、70歳および80歳の日本人高齢者において、歯の数と咬合力は、その後3年間の認知機能低下を予測しうることが明らかとなった。

本研究により、歯の数と咬合力を維持することで認知機能低下を予防できるということが示唆された。

研究成果の概要（英文）：Using generalized estimating equations (GEE) to examine how oral health at baseline affects cognitive decline over 3 years in 860 community-dwelling older adults (423 aged 69-71 and 437 aged 79-81 at baseline), we found that the number of teeth at baseline (unstandardized coefficient:  $B=0.031$ ,  $p=0.022$ ) and bite strength ( $B=0.103$ ,  $p=0.004$ ) were associated with cognitive function at follow-up, even after adjustment for other risk factors. In addition, maintaining more teeth ( $B=0.009$ ,  $p=0.004$ ) and stronger bite force ( $B=0.020$ ,  $p=0.040$ ) buffered cognitive decline.

研究分野：歯学

キーワード：高齢者 認知症 口腔機能

## 1. 研究開始当初の背景

認知症は、高齢化が進むわが国にとって特に懸念される健康問題であるが、有効な認知症治療法はほとんどない。そのため、認知機能低下を防ぐことが重要となるが、そのための介入策を示すために、治療可能なリスクファクターを特定する必要がある。認知機能低下を防ぐことができる因子の一つとして、口腔の健康に対する関心が近年高まっている。しかしながら、口腔と認知機能との関連について縦断的に検討した研究はみられない。また、これまでの研究で、認知機能は70歳を超えると低下する傾向があり、認知症の発症率は65歳から85歳にかけて最も増加すると報告されている。したがって、70歳代、80歳代の認知機能低下の危険因子を特定することは重要である。

## 2. 研究の目的

本研究では、70歳および80歳の日本人を対象として、口腔の健康状態が3年間の認知機能低下に与える影響を調査することを目的とした。

## 3. 研究の方法

本研究では、健康と長寿に関連する要因を探ることを目的とした「Septuagenarians, Octogenarians, Nonagenarians Investigation with Centenarians」(SONIC)研究のデータを利用した。SONIC研究は学際的であり、医学、歯学、心理学の専門家が参加した。

69-71歳の4267人(男性2071人、女性2196人)、79-81歳の5378人(男性2241人、女性3137人)の対象者のうち、ベースライン調査および追跡調査に参加した地域在住の高齢者860名を分析対象者とした(ベースライン時:69-71歳423名、79-81歳437名)。

歯科医師が、歯数、機能歯数、歯周ポケット深さを検査した。機能歯数は、残根歯と補綴歯(可撤性義歯、ブリッジのポンティック、インプラント)を除いた残存歯を加算して算出した。咬合力は、デンタルプレスケール50H Rタイプを用いて計測した。認知機能の評価には、MoCA-J(日本語版 Montreal Cognitive Assessment)を使用した。また、先行研究で認知機能に関連する危険因子として同定された変数として、社会経済的要因(教育年数、経済状況、外出頻度、友人や隣人との交流頻度)、病歴(高血圧、糖尿病、脂質異常症)、飲酒・喫煙習慣、身体能力(握力、歩行速度)、遺伝的要因、血中C反応性蛋白質濃度(CRP)を評価した。

統計学的分析として、一般化推定方程式(GEE)を用いて、ベースライン時の口腔の健康状態が3年間の認知機能低下にどのように影響するかを検討した。有意水準は5%とした。

## 4. 研究成果

GEEの結果、ベースライン時の歯数(非標準化係数: $B = 0.031$ ,  $p=0.022$ )と咬合力( $B = 0.103$ ,  $p=0.004$ )は、他の危険因子を調整しても、追跡調査時の認知機能と関連していることが明らかとなった。さらに、より多くの歯を維持すること( $B=0.009$ ,  $p=0.004$ )と、より強い咬合力( $B=0.020$ ,  $p=0.040$ )は、認知機能の低下を緩衝することが明らかとなった。歯数と経過年数の交互作用は有意であり、歯が1本少ない参加者では、MoCA-Jスコアが0.009ポイント低下していることがわかった。共変量を調整した咬合力モデルでは、咬合力が認知機能の向上と関連していることが示された。他の参加者より咬合力が100N多い参加者は、フォローアップ時にMoCA-Jスコアが0.103ポイント高かった。咬合力と経過年数の交互作用は有意で、咬合力が100N減少した参加者では、MoCA-Jスコアは0.020ポイント減少した。しかしながら、機能歯数は有意ではなかった。

本研究は、咬合力(口腔機能)が認知機能低下に及ぼす影響を調査した初めての前向きコホート研究である。先行研究では、歯の本数や歯周病が認知機能低下と関連することが示されていたが、本研究では、共変量を調整したうえで、歯数と咬合力の両方が認知機能低下を予測した。先行研究では、この関連性を説明する2つのもっともらしいメカニズムが示されていた。まず、歯の喪失と咬合力の低下は、咀嚼刺激の減少をもたらし、その結果、脳機能の活性化が減少する。これまでの研究で、歯根膜からの求心性入力(咬合力)の減少が中枢神経系のシナプス密度に影響を与えることが示されている。第二に、口腔状態の悪化による栄養の変化は、認知機能の低下を招く可能性がある。例えば、ビタミンB群、抗酸化ビタミン、 $\omega$ -3脂肪酸は認知機能の維持に重要であると報告されている。我々は以前、咬合力が低い高齢者ほど、ビタミンA、ビタミンC、ビタミンB6、葉酸、食物繊維の摂取量が少ない傾向があることを報告した。したがって、咬合力は栄養摂取を介して認知機能に影響を与える可能性がある。

一方、本研究では、機能的な歯数が咬合力を介して認知機能に関連することも示唆された。人工歯による機能的な歯の実現も重要であるが、咬合力を発揮することが認知機能にとってより重要であることが示唆された。歯周病は、全身への影響(炎症など)が少ないと考えられるため、本研究では有意な変数とはならなかった。これまでの研究で、歯周病による炎症と認知機能の低下との関連が報告されている。しかし、本研究では、血漿CRPが0.3mg/dlを超えた参加者は7.9%に過ぎず、歯周ポケット深さとCRPの間に相関は見られなかった。健康な住民を対象とし

た先行研究では、歯周病患者と非患者の間で CRP に有意な差があることが報告されているが、両群の平均 CRP 値は正常範囲内であり、CRP 正常値を超える参加者はほとんどいない。

この前向きコホート研究の強みは、認知機能低下や認知症が増加する年齢を反映した 70 歳と 80 歳の参加者に焦点を当てたことである。また、本研究のもう一つの強みは、関連分野の専門家がデータを収集したため、高い信頼性を有していたことである。これにより、認知機能低下の様々な交絡因子を網羅することができ、認知機能に対する口腔内因子の影響について、質の高い調査を行うことができた。

今回の結果から、認知機能を維持し、認知機能低下を予防するためには、歯を守ることが重要であることが示唆された。歯を失った人に対する欠損補綴による機能回復は、認知機能の維持や認知機能低下の予防につながる可能性がある。

結論として、本研究により、70 歳および 80 歳の日本人高齢者において、歯数と咬合力は、その後 3 年間の認知機能低下を予測することが明らかとなった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Hatta Kodai, Gondo Yasuyuki, Kamide Kei, Masui Yukie, Inagaki Hiroki, Nakagawa Takeshi, Matsuda Ken-ichi, Inomata Chisato, Takeshita Hajime, Mihara Yusuke, Fukutake Motoyoshi, Kitamura Masahiro, Murakami Shinya, Kabayama Mai, Ishizaki Tatsuuro, Arai Yasumichi, Sugimoto Ken, Rakugi Hiromi, Maeda Yoshinobu, Ikebe Kazunori	4. 巻 64
2. 論文標題 Occlusal force predicted cognitive decline among 70- and 80-year-old Japanese: A 3-year prospective cohort study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Prosthodontic Research	6. 最初と最後の頁 175 ~ 181
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jpor.2019.07.002	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hatta K, Ikebe K, Mihara Y, Gondo Y, Kamide K, Masui Y, Sugimoto K, Matsuda KI, Fukutake M, Kabayama M, Shintani A, Ishizaki T, Arai Y, Rakugi H, Maeda Y.	4. 巻 36
2. 論文標題 Lack of posterior occlusal support predicts the reduction in walking speed in 80-year-old Japanese adults: A 3-year prospective cohort study with propensity score analysis by the SONIC Study Group.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Gerodontology	6. 最初と最後の頁 156-162
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ger.12393	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 八田昂大, 三原佑介, 村上和裕, 福武元良, 佐藤仁美, 萩野弘将, 室谷有紀, 高橋利士, 松田謙一, 池邊一典
2. 発表標題 口腔機能低下症の検査項目の選択による診断の簡易化についての検討
3. 学会等名 日本老年歯科医学会 第31回学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 高橋利士, 野崎一徳, 八田昂大, 三原佑介, 福武元良, 佐藤仁美, 萩野弘将, 室谷有紀, 松田謙一, 池邊一典
2. 発表標題 機械学習を用いた口腔機能低下症における各口腔機能検査の重要度分析
3. 学会等名 日本老年歯科医学会 第31回学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 室谷有紀, 八田昂大, 三原佑介, 村上和裕, 福武元良, 佐藤仁美, 萩野弘将, 高橋利士, 松田謙一, 池邊一典
2. 発表標題 口腔機能低下症の診断基準の再考
3. 学会等名 日本老年歯科医学会 第31回学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 三原佑介
2. 発表標題 機械学習を用いたサルコペニアと全身指標ならびに口腔機能との関連についての検討.
3. 学会等名 第30回 日本老年歯科医学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Mihara Y, Murotani Y, Matsuda K, Hatta K, Fukutake M, Sato H, Hagino H, Enoki K, Maeda Y, Ikebe K.
2. 発表標題 Occlusal support, not number of teeth, predicts tooth loss in 70- and 80-year-old Japanese people.
3. 学会等名 4th Meeting of the International Association for Dental Research Asia Pacific Region (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------