

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年5月13日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2009～2012

課題番号：21390513

研究課題名（和文） 歯の喪失は認知症のリスクになるかー脳MRIデータベースの構築

研究課題名（英文） Is tooth loss a risk factor of dementia?  
— Development of a database for brain 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（和文）：65歳以上の高齢者を対象に脳MRIと口腔内因子のデータベースを構築した。脳MRIから認知症の原因となる大脳白質病変をFazekas分類に従ってグレード化し、口腔内因子との関連について解析を行った結果、上顎歯数と大脳白質病変の間に有意な相関が認められ、特に上顎前歯との相関が強かった。しかし、下顎歯数との間には相関はみられなかった。脳MRIの再検査を行った被験者について、大脳白質病変の進行と口腔内状況の悪化との関連を分析したが、関連は認められなかった。

研究成果の概要（英文）：A database of brain MRI and oral conditions in the elderly people aged 65 years and over was developed. On brain magnetic resonance imaging (MRI), cerebral white matter lesions (WMLs) that is the cause of dementia were graded according to Fazekas classification and then relationship between WMLs and oral conditions was analyzed. As a result, significant correlation between the number of upper teeth, especially frontal teeth, and the grades of WMLs was observed. However, there was no relation between the number of lower teeth and WMLs. For the patients who underwent repeated MRI examinations, there was no significant relation between the progress of WMLs and the deterioration of oral conditions.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,900,000	570,000	2,470,000
2010年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2011年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2012年度	1,400,000	420,000	1,820,000
年度			
総計	5,800,000	1,740,000	7,540,000

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・Fazekas分類

## 1. 研究開始当初の背景

著者らが2002年から2003年に仙台市在住の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枢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。

これらのことから、口腔内状況と脳機能の

低下や認知症との関連について、さらなる研究を遂行する必要が生じた。

## 2. 研究の目的

著者らがこれまで行ってきた横断研究では原因と結果の関係が不明であるので、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、疑問が少なくない。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ことから、本研究は65歳以上の高齢者を対象に、数年毎に脳MRI検査を実施し、口腔内因子と脳MRIのデータベースを構築することにより、口腔内状況と大脳白質病変との関連を検討することを目的に行った。

## 3. 研究の方法

### (1) 研究倫理委員会による承認

本研究は、先行研究「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」を継続・発展させたものであり、すでに東北大学大学院歯学研究科研究倫理委員会からの承認が得られていたが、途中で研究期間を延長するために、新制度における東北大学大学院歯学研究科研究倫理専門委員会の承認を新たに得た。

### (2) 被験者とインフォームドコンセント

東北大学病院総合歯科診療室に通院する一般の患者から被験者を個別に募集した。被験者の条件は、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MRI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趣旨および安全性について対面で十分に説明し、全ての被験者から文書による同意書を得た。

### (3) 口腔内診査

東北大学病院総合歯科診療室において、被験者に対し口腔内診査を実施した。診査では、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MRI撮影と画像診断

脳MRI撮影は、MRI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MRI単純撮影（造影なし）を依頼した。MRI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、脳MRI撮影を実施した医療施設の画像医学専門医が大脳白質病変の判定を行った。これらの判定には、以下のFazekas分類が用いられた。

DWMH (deep white matter hyper intensity : 深部白質高信号域)

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

PVH (periventricular hyper intensity : 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

なお、先行研究ではSCH (subcortical gray matter hyperintensity : 皮質下灰白質高信号域) についても分類を行ったが、今回の研究では割愛した。また、先行研究ではDWMHとPVHを、それぞれ前部と後部に分けて評価したが、今回は一まとめで評価したので、先行研究でのDWMHとPVHが前部と後部で異なる場合、大きい方のグレードを用いることにした。

検査で異常が認められた場合には、被験者に送付される検査結果に要精密検査の記載が追加された。

### (5) 口腔内状況と脳MRI所見の関連についての解析

口腔内状況およびFazekas分類に関する各変数について、統計解析ソフトIBM SPSS Statistics Version 21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

被験者の総数は、脳MRI再検査者を含め、のべ82名（男性32名、女性50名）で、平均年齢は70.98であった。脳MRI再検査者は12名であった。

### (2) 現在歯数、臼歯咬合支持、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	9.04	10.84	19.88
最小	0	3	3
最大	16	16	32

(本)

表2 臼歯咬合支持域数の度数分布

臼歯咬合支持域数	度数
0	17
1	11
2	17
3	12
4	25

(人)

表3 義歯装着数の度数分布

義歯装着数	度数
0	35
1	27
2	20

(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	3.11	3.27	0.10
最小	0	0	0
最大	18	15	4

(本)

(3) 脳MRI による大脳白質病変の検査結果

表5 Fazekas 分類による判定の度数分布

Fazekas 分類	DWMH	PVH
0	16	39
1	42	32
2	18	9
3	6	2

(人)

(4) 口腔内状況と大脳白質病変との相関分析 (表6)

一般に、年齢と現在歯数は強い相関を示すことから、歯数や歯周病の因子、義歯の使用状況等と、DWMHおよびPVHとの関連について、年齢調整による偏相関分析を用いて解析を行った。

その結果、上顎歯数とDWMHの間 ( $r=-0.234$ ;  $p=0.035$ )、上顎歯数とPVHとの間 ( $r=-0.339$ ;  $p=0.002$ ) に有意な負の相関が認められ、特に上顎前歯数とPVHとの相関 ( $r=-0.371$ ;  $p=0.001$ ) が強かった。しかし、下顎歯数とDWMH、PVHとの間には有意な相関はみられなかった。

また、臼歯咬合支持域数とPVHとの間 ( $r=-0.313$ ;  $p=0.004$ )、プロービング時出血ありの歯数とDWMHとの間 ( $r=-0.291$ ;  $p=0.008$ ) にも有意な負の相関が認められた。義歯装着数とPVHとの間 ( $r=0.313$ ;  $p=0.004$ ) には有意な正の相関があった。

表6 口腔内状況と大脳白質病変との相関

		DWMH	PVH
上顎前歯数	相関 p 値	-0.198 0.076	-0.371 0.001
上顎臼歯数	相関 p 値	-0.236 0.034	-0.275 0.013
上顎歯数	相関 p 値	-0.234 0.035	-0.339 0.002
下顎前歯数	相関 p 値	-0.002 0.989	-0.069 0.542
下顎臼歯数	相関 p 値	-0.006 0.959	-0.210 0.060
下顎歯数	相関 p 値	-0.027 0.809	-0.203 0.069
上下顎合計歯数	相関 p 値	-0.160 0.155	-0.313 0.004
臼歯咬合支持域数	相関 p 値	-0.189 0.092	-0.354 0.001
義歯装着数	相関 p 値	0.123 0.274	0.313 0.004
ポケット4mm以上	相関 p 値	-0.101 0.371	-0.060 0.593
出血歯数	相関 p 値	-0.291 0.008	-0.178 0.111
排膿歯数	相関 p 値	0.126 0.263	0.115 0.308

(5) 脳MRI 再検査者についての分析 (表7-8)

先行研究で脳MRI 検査を受け、今回の研究で再度、検査を受けた被験者 12 名について、口腔内状況の変化の有無とDWMH およびPVH の変化の有無によりクロス集計を行い、独立性の検定 (Fisher の直接法) を用いて、口腔内状況の悪化とFazekas 分類による大脳白質病変の悪化との間に関連があるか否かを検討した。

初回検査時から2回目検査時までの間隔は、最短者で2年8ヵ月 (1名)、次いで3年4ヵ月 (1名) で、他は4年以上経過していた。

現在歯数や臼歯咬合支持域数の減少、義歯装着数の増加、ポケット4mm以上の歯数、出血ありの歯数、排膿ありの歯数の増加があった場合に、口腔内状況の悪化とみなした。

分析の結果、口腔内状況とDWMH・PVHのいずれの組合せでも有意な関連は認められなかった。

表7 口腔内状況の悪化とDWMHの悪化との関連

		DWMH		p 値
		不変	悪化	
上顎歯数	不変	4	1	0.247
	減少	3	4	

下顎歯数	不変	4	3	0.689
	減少	3	2	
上下顎合計歯数	不変	3	0	0.159
	減少	4	5	
臼歯咬合支持域数	不変	4	3	0.689
	減少	3	2	
義歯装着数	不変	7	4	0.417
	増加	0	1	
ポケット4mm以上	不変	4	4	0.424
	増加	3	1	
出血歯数	不変	5	3	0.576
	増加	2	2	
排膿歯数	不変	7	5	—
	増加	0	0	

表8 口腔内状況の悪化とPVHの悪化との関連

		PVH		p 値
		不変	悪化	
上顎歯数	不変	4	1	0.424
	減少	4	3	
下顎歯数	不変	5	2	0.576
	減少	3	2	
上下顎合計歯数	不変	3	0	0.255
	減少	5	4	
臼歯咬合支持域数	不変	6	1	0.152
	減少	2	3	
義歯装着数	不変	8	3	0.333
	増加	0	1	
ポケット4mm以上	不変	5	3	0.594
	増加	3	1	
出血歯数	不変	5	3	0.594
	増加	3	1	
排膿歯数	不変	7	5	—
	増加	0	0	

#### (6)まとめ

近年、MRIなどの画像診断技術の進歩により、無症候性の脳血管障害や脳血管変化に起因すると考えられる脳病変の検出ができるようになった。このうち、大脳白質病変は、T2およびプロトン密度強調MR画像において、深部白質高信号域（DWMH）および側脳室周囲高信号域（PVH）として認められ、びまん性に広がる脳病変である。その病態には、脳実質深部における慢性虚血、脳血管の透過性の変化、慢性浮腫などが関係すると考えられている。脳梗塞発症のオッズ比は、高度なPVHを有する群で4.7、DWMHを有する群で3.6と有意に高いことが報告されており、脳血管性認知症予防の観点から注目されている。

今回の研究では、先行研究の結果と同様、

上顎歯数と大脳白質病変のグレードとの間に負の相関が認められ、特に上顎前歯数とPVHのグレードとの相関が強いことが明らかとなった。しかし、下顎歯数と大脳白質病変のグレードとの間には全く相関が認められなかった。上顎歯と下顎歯でこれほど大脳白質病変に及ぼす影響が異なる理由については、解剖学的な違いが関係していることが推察された。

臼歯咬合支持域数や義歯装着数とPVHの間にも相関が認められたが、臼歯咬合支持域数や義歯装着数は、上顎歯数や下顎歯数と強い相関があることから、これらとPVHとの相関は歯数との交絡によるものと考えられた。同様に、出血ありの歯数とDWMHとの間の相関も、歯数との交絡によるものと考えられた。

一方、脳MRI再検査者において、口腔内状況が悪化した場合に、大脳白質病変も悪化するという仮説について分析を行ったが、口腔内状況とDWMH・DVHのいずれの組合せでも有意な関連は認められなかった。すなわち、口腔内状況の悪化と大脳白質病変の進行が関連しているという仮説を証明するには至らなかった。

この理由としては、今回の研究で脳MRI再検査者数は十分ではなく、再検査までの期間に口腔状況が大きく変化した被験者も少なかったことが考えられる。しかし、上下顎合計歯数とDWMHの組合せおよび臼歯咬合支持域数とPVHの組合せではp値が他の組合せと比較して小さいことから、被験者数が多くなれば有意な関連を示す可能性は否定できないと考えられた。

#### 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 西村一将、大井孝、高津匡樹、服部佳功、坪井明人、菊池雅彦、大森芳、寶澤篤、辻一郎、渡邊誠、地域高齢者の20歯以上保有と軽度認知機能障害の関連：1年の前向きコホート研究、日補綴会誌、査読有、3巻、2011、126～134

#### 6. 研究組織

##### (1)研究代表者

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

##### (2)研究分担者

下西 充 (SHIMONISHI MITSURU)  
 東北大学・歯学研究科・非常勤講師  
 研究者番号：40302153