様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９、Ｚ－１９　（共通）

科学研究費助成事業　　研究成果報告書

平成 ２７ 年　 ６ 月　 ５ 日現在

機関番号：２４６０１
研究種目：若手研究(B)
研究期間：2010～2014
課題番号：２２７９０５６６

研究課題名（和文）認知機能の非遺伝的危険因子の検討と健康関連ＱＯＬへの影響に関する疫学的研究

研究課題名（英文）Epidemiologic examinations of non-heritable risk factors for cognitive function and effect on health-related QOL

研究代表者
岡本　希（OKAMOTO, NOZOMI）

奈良県立医科大学・医学部・講師

研究者番号：７０３６４０５７

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）：本研究は、歯牙喪失と認知機能障害との関連を検討することを目的とした前向きコホート研究であった。また、包括的な健康関連QOL尺度（15D）の日本語版も開発した。対象者はベースライン時点で地域在住の自立高齢者4427名であり、本研究期間中に5年次追跡健診を実施した。
　共変量の影響を調整しても、無歯顎の状態、少数残存から無歯顎へ移行することと軽度認知機能障害との間に有意な関連がみられた。日本語版15Dは短時間での記入が可能である点、15Dと生活機能との間に有意な関連が見られたことから、15D日本語版の受容性と妥当性は十分なレベルと考える。

研究成果の概要（英文）：This was a prospective cohort study which aimed to investigate relationships between tooth loss and cognitive impairment. We also developed the Japanese version of the 15D, which was a comprehensive health-related quality of life questionnaire. The subjects were 4427 community-dwelling independent elderly people at baseline. We performed a follow-up examination in the fifth year. We observed a significant association between total tooth loss, progression to edentulism in the group with a few number of teeth, and the development of mild memory impairment, even after adjustment for confounding factors. Because of the short time required to complete the Japanese 15D and the significant relationships between the 15D and higher-level functional capacity, the acceptability and validity of the Japanese 15D were considered to be sufficient.

研究分野：疫学・公衆衛生

キーワード：認知機能　口腔衛生　健康関連ＱＯＬ

１．研究開始当初の背景

アルツハイマー病や軽度認知障害と、末梢血液中および脳脊髄液中の炎症性サイトカインとの関連についての研究結果[1)]や、脳内の炎症がアルツハイマー病の進行に関与しているという仮説[2)]、慢性炎症である歯周病が脳内の炎症を増強する可能性があるという仮説[3)]が報告されている。歯周病の進行は歯牙喪失に至るが、その進行過程においては、生活習慣病の原因となる慢性炎症層を口腔内から全身に拡げる（歯原性菌血症）危険性を有している。近年、歯周病が認知機能障害のリスクになりえる証拠が蓄積しつつある。

1. Galimberti D., et al. Arch Neurol 2006; 63:538-543
2. Blasko I.,et al. Drugs Aging 2003;20:101-113
3. Kamer A. R., et al. J Alzheimer Dis 2008;13:437-449

２．研究の目的

本研究の目的の一つは、末梢の慢性炎症である歯周病の認知機能への関与を疫学的見地から検討することであった。二つめは、コホート研究の追跡調査を利用して、身体的・精神的側面を多角的に評価する健康関連 QOL 尺度(名称：15D)の日本語版を開発することであった。

３．研究の方法

(1) 対象者

2007 年ベースライン時点で 65 歳以上、独歩可能（片杖歩行可）で、健診会場に 1 人で来場でき、自らが同意書の内容を理解し、署名できる者とした。生活機能（社会的役割・状況対応・手段的 ADL・基本的 ADL）が自立していた高齢者 4427 名であった(藤原京スタディ)。研究課題ごとにデータ解析の対象者の除外基準が異なるため、後述の研究成果では課題ごとに対象者数が異なる。

地域の老人会、自治会を通して募集したため、無作為抽出集団となっていないが、ベースラインで得られた性・年齢別の高血圧者割合、BMI 分類（やせ・標準・肥満の 3 段階）、主要疾患の既往歴の割合などは国民健康・栄養調査結果や歯科疾患実態調査と大きく変わらず、血中脂質などの血液所見の性・年齢別平均値は奈良県の 20 万人の特定健診結果と変わるところがないことを確認している。

藤原京スタディ：研究代表者が所属する奈良県立医科大学があり、かつ対象者の 3 分の 2 近くが住む奈良県橿原市には、わが国最古の首都であった藤原京が存在することから、対象者に親しみを感じてもらうことを意図して、本コホート研究の愛称とした。

(2) 研究デザイン

① 2007 年のベースライン健診（一部 2008 年）と 2012 年の 5 年次追跡健診のデータを用いた前向きコホート研究を実施した。

② 2012 年の 5 年次追跡健診結果に基づいて判定された症例と非症例を対象とした症例対照研究を実施した。

(3) 調査項目

事前配布の自記式調査票の面接による確認と問診、健診会場での採血・各種測定、住民票の照会により以下の項目のデータを収集した。

① Mini-Mental State Examination(MMSE)、ADAS-Jcog.単語再生テスト、主観的物忘れ
② 抑うつ状態のスクリーニングの Geriatric Depression Scale 短縮版 (GDS15)
③ 歯科健診による残存歯数・機能歯数の評価、歯周ポケット深さの測定
④ 血圧測定、身長・体重・腹囲計測
⑤ High sensitivity C-reactive protein（高感度 CRP）、糖尿病・脂質異常症に関する血液検査
⑥ 病歴（がん・脳血管疾患・心筋梗塞・糖尿病・高血圧・脂質異常症など）の聞き取り
⑦ 日常生活動作能力の自立度、身体活動量、生活習慣（飲酒・喫煙・外出頻度・身体活動量・睡眠など）、社会参加・趣味・地域活動の有無
⑧ 消息不明者の生死と転居の情報

４．研究成果

(1) 歯牙喪失と軽度認知機能障害についての前向きコホート研究

ベースライン健診に参加した4206名のうち、重度の視覚障害または聴覚障害あり (n=145), 認知機能障害 (n=214), 軽度認知障害 (n=121), 抑うつ症状の関与が疑われる遅延再生低得点 (n=30)を追跡対象者から除外した。ベースライン時に健常と判定された3696名を5年間追跡した。

分析対象者は 2012 年の追跡健診に参加した 2335 名であった。追跡健診の Mini-Mental State Examination（MMSE）と Geriatric Depression Scale（GDS）の結果から、健常（MMSE；24 点以上かつ 3 単語想起が 2 または 3 点）と、軽度認知機能障害（MMSE；24 点以上かつ 3 単語想起が 0 または 1 点かつ GDS；5 点以下）に分類した。健診内容は歯科健診、聞き取り（学歴、病歴、飲酒・喫煙習慣）、血圧、血液検査であった。

追跡健診で2094名が健常、241名が軽度認知機能障害と判定された。ベースラインの歯の本数によって5群に分類した (0本；177名、1-8本；244名、9-16本；314名、17-24本；707名、25-32本；893名)。 軽度認知機能障害を目的変数とした多重ロジスティック回帰分析では、歯の本数25-32本を基準にした場合、17-24本、9-16本、1-8本、0 本のオッズ比は、1.58 (95%

CI, 1.12-2.25)、1.17 (0.73-1.88)、1.08 (0.64-1.80)、2.39 (1.48-3.86)であった (P for trend = 0.020)。1-8本群において、1-8本の維持に対して、5年間で0本に減少した場合のオッズ比は4.68 (1.50-14.58) であった。

無歯顎の状態と少数残存から無歯顎へ移行することは、軽度認知機能障害の累積罹患率を有意に上昇させた。関連の根拠として、歯周病の炎症、脳への刺激の減少、歯周病と認知機能の両方に関与する遺伝子多型が挙げられる。成人期、高齢期における歯牙喪失予防が軽度認知機能障害のリスクを下げる可能性がある。

(2) 歯牙喪失と軽度認知障害とアポリポタンパク E4 との関連（症例対照研究）

2007 年の認知機能検査において「健常」と判定された 899 名のうち、2012 年の追跡健診で「軽度認知障害」と判定された者は 190 名（症例群)、「健常」であった者は 709 名（対照群）であった。Mini-Mental State Examination (認知機能検査)、Geriatric Depression Scale 短縮版（抑うつ状態)、脳卒中・高血圧・糖尿病・脂質異常症の既往の有無、喫煙習慣、アポリポタンパク E 遺伝子の一遺伝子多型である ε4 allele (apoE4)の保有の有無、歯の残存本数（歯周病の代替指標）を調査した。多変量ロジスティック解析では、これらの変数を独立変数とし、軽度認知障害を従属変数に投入し、残存歯数の調整済みオッズ比を算出した。

残存歯数 25-32 本に対する 17-24 本、9-16 本、8 本以下の調整済みオッズ比は 1.99（95% confidence interval; 1.29-3.08）、1.57 (0.88-2.82)、1.80 (1.08-3.01)で、17-24 本と 8 本以下において有意な関連がみられた。apoE ε 4 allle の有無と残存歯数 9 本以上/8 本以下で 4 群に分けると、apoE ε 4 allle (－)かつ残存歯数 9 本以上に対して、apoE ε 4 allle (+)かつ残存歯数 8 本以下のオッズ比は 2.74 (1.22-6.14)であった。apoE ε 4 allle と残存歯数が少ないことの重複が軽度認知機能と有意に関連していた。

上記(1)(2)の研究結果から、多数歯欠損の主原因である歯周病は認知機能の関連要因であることが示唆された。

(3) 健康関連 QOL 尺度である 15D の日本語版の開発

15D は Sintonen らによって開発された自記式の包括的健康関連 QoL 尺度である。15 分野(移動・視力・聴力・呼吸・睡眠・食事・話し・排泄・日常活動・精神機能・不快と症状・うつ・なやみ・活力・性活動)で構成される。本研究の目的は、地域在住高齢者を対象に、邦訳された日本語版 15D の信頼性と妥当性を検証することであった。

順翻訳および逆翻訳、予備調査を経て、日本語版 15D を作成した。15D の回答の選択肢は 5 段階(1～5)で、1 が最も良い状態である(合計点数の範囲 15～75)。調査協力の得られた 430 名(年齢 65－89 歳)を対象に郵送法にて 15D を含む調査票を 4 週間隔で 2 回配布し、回収した。信頼性の検討は再テスト法によった。日本語版 Nottingham Health Profile (NHP)と高齢者の生活機能を評価する老研式活動能力指標 (TMIG)との関連をみることで基準関連妥当性を検証した。

有効回答率は 98.4%であった。15 項目のクロンバックα係数は 2 回の調査とも 0.79 であった。2 回の調査における各項目の級内相関係数は 0.44~0.72 であった。15D と NHP との関連では、対応する領域同士の相関係数が、対応しない領域同士の相関係数よりも高かった。15D の合計点数を 4 分位で 4 群に分けた場合、高得点であるほど生活機能障害の割合が有意に増加した。

十分な内的整合性と中程度の再現性が確認された。15D と NHP では対応する領域で相関がみられたこと、15D と生活機能との間に有意な関連が見られたことから、15D 日本語版の妥当性は十分なレベルと考える。

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 16 件）すべて査読有

1. Okamoto N, Morikawa M, Tomioka K, Yanagi M, Amano N, Kurumatanai N. Association between tooth loss and the development of mild memory impairment in the elderly: the Fujiwara-kyo study. J Alzheimers Dis 2015;44:777-786. doi:10.3233/JAD-141665.
2. Tomioka K, Harano A, Hazaki K, Morikawa M, Iwamoto J, Saeki K, Okamoto N, Kurumatani N. Walking Speed Associated with Self-Perceived Hearing Handicap in the High-Functioning Elderly: the Fujiwara-kyo Study. Geriatr Gerontol Int 2014 Aug 11. doi: 10.1111/ggi.12344. [Epub ahead of print]
3. Morikawa M, Okamoto N, Kurumatani N, 計16名中2番目. Association between depressive symptoms and metabolic syndrome in Japanese community-dwelling older people: a cross-sectional analysis from the baseline results of the Fujiwara-kyo prospective cohort study. Int J Geriatr Psychiatry 2013;28 (12):1251-9. doi: 10.1002/gps.3950.
4. Hirayama A, Torimoto K, Mastusita C, Okamoto N, Morikawa M, Tanaka N, Yoshida K, Fujimoto K, Hirao Y, Kurumatani N. Evaluation of factors influencing the natural history of nocturia in elderly subjects: results of the Fujiwara-kyo Study. J Urol 2013;189 (3):980-6. doi: 10.1016/j.juro.2012.09.118.

5. Tomioka K, Ikeda H, Hanaie K, Morikawa M, Iwamoto J, Okamoto N, Saeki K, Kurumatani N. The Hearing Handicap Inventory for Elderly-Screening (HHIE-S) versus a single question: reliability, validity, and relations with quality of life measures in the elderly community, Japan. Qual Life Res 2013; 22:1151-9. doi: 10.1007/s11136-012-0235-2.
6. Fujita Y, Iki M, Tamaki J, Kouda K, Yura A, Kadowaki E, Sato Y, Moon JS, Tomioka K, Okamoto N, Kurumatani N. Renal function and bone mineral density in community-dwelling elderly Japanese men: The Fujiwara-kyo Osteoporosis Risk in Men (FORMEN) Study. Bone 2013;56 (1):61-66. doi: 10.1016/j.bone.2013.05.004.
7. Iki M, Tamaki J, Fujita Y, Kouda K, Yura A, Kadowaki E, Sato Y, Moon JS, Tomioka K, Okamoto N, Kurumatani N. Serum undercarboxylated osteocalcin levels are inversely associated with glycemic status and insulin resistance in an elderly Japanese male population: Fujiwara-kyo Osteoporosis Risk in Men (FORMEN) Study. Osteoporos Int 2012;23(2):761-70. doi: 10.1007/s00198-011-1600-7.
8. Fujita Y, Iki M, Tamaki J, Kouda K, Yura A, Kadowaki E, Sato Y, Moon JS, Tomioka K, Okamoto N, Kurumatani N. Association between vitamin K intake from fermented soybeans, natto, and bone mineral density in elderly Japanese men: the Fujiwara-kyo. Osteoporosis Risk in Men (FORMEN) study. Osteoporos Int 2012;23(2):705-14. doi: 10.1007/s00198-011-1594-1.
9. Okamoto N, Tomioka K, Saeki K, Iwamoto J, Morikawa M, Harano A, Kurumatani N. Relationship between swallowing problems and tooth loss in community-dwelling independent elderly adults: the Fujiwara-kyo study. J Am Geriatr Soc 2012; 60: 849-853. doi: 10.1111/j.1532-5415.2012.03935.x.
10. Minematsu A, Hazaki K, Harano A, Iki M, Fujita Y, Okamoto N, Kurumatani N. A Screening Model for Low Bone Mass in Elderly Japanese Men Using Quantitative Ultrasound Measurements: Fujiwara-Kyo Study. J Clin Densitom 2012;15:343-350.doi:10.1016/j.jocd.2012.02.001.
11. Hirayama A, Torimoto K, Mastusita C, Okamoto N, Morikawa M, Tanaka N, Fujimoto K, Yoshida K, Hirao Y, Kurumatani N. Risk factors for new-onset overactive bladder in older subjects: results of the Fujiwara-kyo study. Urology 2012;80(1):71-6.doi:10.1016/j.urology.2012.04.019.
12. Tomioka K, Iwamoto J, Saeki K and Okamoto N. Reliability and Validity of the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) in Elderly Adults: The Fujiwara-kyo Study. J Epidemiol2011;21:459-465.10.2188/jea.JE20110003.
13. Kouda K, Iki M, Fujita Y, Tamaki J, Yura A, Kadowaki E, Sato Y, Moon JS, Morikawa M, Tomioka K, Okamoto N, Kurumatani N. Alcohol intake and bone status in elderly Japanese men: baseline data from the Fujiwara-kyo osteoporosis risk in men (FORMEN) study. Bone 2011;49:275-80. doi: 10.1016/j.bone.2011.04.010.
14. Tamaki J, Iki M, FujitaY, Kouda K, Yura A, Kadowaki E, Sato Y, Moon JS, Tomioka K, Okamoto N, Kurumatani N. Impact of smoking on bone mineral density and bone metabolism in elderly men: the Fujiwara-kyo Osteoporosis Risk in Men (FORMEN) Study. Oeteoporosis Int 2011;22:133-141. doi: 10.1007/s00198-010-1238-x
15. Okamoto N, Morikawa M, Okamoto K, Habu N, Iwamoto J, Tomioka K, Saeki K, YangiM, Amano N, Kurumatani N. Relationship of tooth loss to mild memory impairment and cognitive impairment: findings from the Fujiwara-kyo study. Behav Brain Funct. 6:77. 2010 DOI: 10.1186/1744-9081-6-77
16. Okamoto N, Morikawa M, Okamoto K, Habu N, Hazaki K, Harano A, Iwamoto J, Tomioka K, Saeki K, Kurumatani N. Tooth loss is associated with mild memory impairment in the elderly: The Fujiwara-kyo study. Brain Res 2010;1349: 68-75. doi: 10.1016/j.brainres.2010.06.054.

〔学会発表〕（計 4 件）

1. Okamoto N, Kurumatnai N, 計 6 名中 1 番目. Association between tooth loss and memory impairment in the elderly: the Fujiwara-kyo study. WPA Section on Epidemiology and Public Health. 2014 Meeting. October 15-18, 2014. Nara Prefectural New Public Hall.
2. Iki M, Okamoto N, Kurumatani, N, 計 10 名中 9 番目. Trabecular Bone Score Improves Prediction accuracy of FRAX□ for Major Osteoporotic Fractures in Elderly Japanese Men: The Fujiwara-kyo Osteoporosis Risk in Men (FORMEN) Cohort Study. 2014 ASBMR Annual Meeting. September 12-15, 2014 Houston, Texas, USA.
3. Iki M, Okamoto N, Kurumatani N, and Fujiwara-kyo Study Group. 計 15 名中 14 番目. Incident clinical fracture was associated with increased risk of death after adjustment for frailty indices in elderly Japanese men: a cohort study. World Congress on Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases. March 26-29 2015. Italy, Milan.
4. Okamoto N, Morikawa M, Tomioka K , Obayashi K, Saeki K, Kurumatani N. Tooth Loss and Mild Memory Impairment in the

Elderly: The Fujiwara-kyo study September 3—4, 2013. 10th Asian Pacific Society of Periodontology. Nara.

〔図書〕（計 0 件）

〔産業財産権〕
○出願状況（計 0 件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

○取得状況（計 0 件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等
www.naramed-u.ac.jp/~che/study/fujiwara-kyo/

６．研究組織
(1)研究代表者
岡本希（OKAMOTO, Nozomi）
奈良県立医科大学・医学部・講師
研究者番号：70364057

(2)研究分担者
（　　）

研究者番号：

(3)連携研究者
（　　）

研究者番号：