

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2008～2010

課題番号：20590642

研究課題名(和文)

口腔の健康が生活習慣病発生に及ぼす影響に関する歯科医師・高齢者集団のコホート研究

研究課題名(英文)

Association of oral health with lifestyle-related diseases: cohort studies of dentists and the elderly

研究代表者

若井 建志 (KENJI WAKAI)

名古屋大学・医学系研究科・准教授

研究者番号：50270989

研究成果の概要(和文)：本研究では2つのコホート研究について、下記の検討、調査を実施した。1. 歯科医師を対象としたコホート研究 自記式調査票にて口腔状態を把握可能な歯科医師を対象としたコホート研究である。分析対象者は21,147名(ベースライン時平均年齢±標準偏差 52.3±12.2歳、女性8.0%)、平均追跡期間は6.2年間であり、歯牙喪失と死亡および疾病罹患リスクとの関連を解析した。全死亡、脳卒中罹患、肺炎死亡、および大腿骨頸部骨折罹患のリスクは、喪失歯数が多い場合に有意に高かった。一方、喪失歯数と虚血性心疾患、がんの罹患リスクとの間に有意な関連はみられなかった。2. 高齢者を対象としたコホート研究 65歳時に歯科検診を含むベースライン調査に参加した研究参加者(1市に在住)について、70～71歳時の追跡調査を実施し、高血圧症、糖尿病、脂質異常症などの新規発生を把握した。本研究開始前に収集されたデータとあわせ、今後分析する予定である。

研究成果の概要(英文)： We conducted two cohort studies. The first one was comprised of Japanese dentists, who filled in a self-administered questionnaire about oral health and other factors. We examined associations between tooth loss and the risk of morbidity or mortality among 21,247 participants (mean age ± SD, 52.3 ± 12.2 years, women 8.0%) with the mean follow-up of 6.2 years. The risk was significantly increased among respondents with many teeth lost for total and pneumonia mortality and stroke and hip fracture incidence whereas no such a significant association was found for incidence of ischemic heart disease and cancer. In the second cohort study, we re-examined men and women in one city, who participated in the baseline survey (including dental examination) at 65 years old after a 6-year interval. Newly developed hypertension, diabetes, dyslipidemia, etc. were identified. We will analyze the data including those collected before the study period of the present grant.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2009年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2010年度	1,200,000	360,000	1,560,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：社会医学・公衆衛生学・健康科学

キーワード：口腔状態、歯牙喪失、コホート研究、虚血性心疾患、脳卒中、肺炎、大腿骨頸部骨折、糖尿病

1. 研究開始当初の背景

研究開始当初より、口腔の健康と虚血性心疾患、脳血管疾患、がんなどの生活習慣病との関連が注目されていた。歯は消化器系の入口として、食物からの栄養摂取に重要な役割を果たしており、歯牙喪失は栄養摂取状況を悪化させると考えられる。また口腔は常在細菌感染巣の一つであり、歯周病などの細菌感染が動脈硬化を促進し、高血圧症、さらには虚血性心疾患、脳血管疾患の発生リスクを高めることが示唆されている。また歯周病は慢性炎症として、耐糖能を低下させ、高脂血症を促進させる可能性も指摘されている。さらに歯周病は TNF (tumor necrosis factor) - α の産生を増大させるが、TNF- α は内因性のがんプロモーターでもあることから、歯周病の有病者でがんのリスクが高い可能性も考えられる。

2. 研究の目的

口腔の健康と全身の健康、とりわけ重大疾病への罹患や死亡との関連を検討するためには、横断的研究よりもコホート研究が望ましい。しかし地域住民を対象とした場合、大規模コホート研究には莫大な費用と労力を要し、追跡調査も容易ではない。そこで自記式調査票によってもかなり正確に口腔状態を把握でき、歯科医師会を通じた追跡調査が可能な歯科医師を対象としたコホート研究を実施した。

さらに本研究課題では、65歳時の歯科検診所見とその後5～6年間の高血圧症、糖尿病、脂質異常症などの罹患との関連を検討するコホート研究も実施した。しかし、なおデータ集積中であるため、本報告書では中間解析が終了した、歯科医師を対象としたコホート研究について報告する。

今回は追跡調査データを用い、歯牙喪失と全死亡リスク、脳卒中・虚血性心疾患・がん罹患リスクとの関連を明らかにすることを目的とした解析を実施した。また歯牙喪失と肺炎死亡および大腿骨頸部骨折罹患リスクとの関連についても検討した。加えてベースライン調査データを用い、現在歯数と栄養素・食品群摂取量との関連も検討した。

3. 研究の方法

研究対象者は日本歯科医師会の会員（約64,000名）である。ベースライン調査は2001年～2006年に自記式調査票により行い、性・

年齢、既往歴・家族歴、口腔状態（喪失歯数、歯周の状態など）、喫煙・飲酒習慣、食習慣（栄養素摂取量が推定可能な食物摂取頻度調査票を使用）、運動習慣、睡眠習慣、心理要因（General Health Questionnaireによる精神的健康度を含む）、口腔関連 QOL (General Oral Health Assessment Index による) などの情報を収集した。調査票による歯周状態の評価については、口腔診査を標準とした妥当性検証を実施している。

研究参加者の追跡調査には、各県歯科医師会が共済事業などで把握した疾病罹患・死亡情報を用いている。ベースライン時点での口腔状態と、疾病罹患（循環器疾患やがんなど）、死亡との関連を、主にコホート研究の解析方法にて分析する。

今回は歯牙喪失と全死亡リスク、脳卒中（脳梗塞、脳出血、およびクモ膜下出血）・虚血性心疾患（狭心症、心筋梗塞）・がん罹患リスク、肺炎死亡および大腿骨頸部骨折罹患リスクとの関連を解析した。解析では2010年6月までの追跡調査にもとづき、ベースライン調査での喪失歯数群別（智歯を除く）のハザード比を、比例ハザードモデルにて年齢、性別、その他の交絡因子を調整して推定した。追跡期間中に都道府県歯科医師会を退会した研究参加者は、退会時点で追跡打ち切りとした。ただし歯科医師会の会員は、診療引退後も生涯継続可能である。

喪失歯数のカテゴリーは、全死亡についての分析では0-4、5-9、10-14、15-19、20-24、25-28本、脳卒中・虚血性心疾患・がん罹患リスクについての分析では0-9、10-19、20-28本、肺炎死亡および大腿骨頸部骨折罹患リスクについての分析では0-14、15-27、28本とした。大腿骨頸部骨折については、50歳未満では罹患が少なく、また罹患率や背景の性差が大きいことから、50歳以上の男性に分析を限定した。

現在歯数と栄養素・食品群摂取量との関連の検討では、研究参加者を現在歯数（智歯を除く）0、1-9、10-19、20-24、25-28本のグループに分類し、グループごとに、食物摂取頻度調査票による推定摂取量の幾何平均値を算出した。推定摂取量の幾何平均値は、年齢、性別、喫煙習慣、中等度以上の身体活動、糖尿病の既往を一般線形モデルにより調整した。

本研究の実施にあたっては研究参加者か

ら、追跡調査も含め研究参加へのインフォームド・コンセントを書面により得た。本研究の研究計画は、名古屋大学医学部および愛知県がんセンター（研究代表者が以前に所属）の倫理審査委員会により承認されている。

また名古屋大学医学部倫理審査委員会の承認を得た上で、当初、追跡調査期間を2009年3月末までとして研究参加者の同意を得た県歯科医師会において、手紙、ちらしや会報などで2014年3月末まで（ベースライン調査が遅れた一部の県歯科医師会では2015年3月末まで）の追跡期間延長の周知を行い、延長辞退の機会を保証した。その結果、141名から追跡期間延長辞退の申し出が県歯科医師会事務局にあり、これら辞退者については2009年3月末をもって追跡調査終了とした。

4. 研究成果

(1) 結果

2006年7月までに、21,272名の歯科医師会員が研究に参加した（性年齢不詳を除く。有効回答率36.2%）。そのうち喪失歯数の回答があり、追跡情報に矛盾のない21,147名を今回の分析対象とした。さらに脳卒中・虚血性心疾患罹患に関する分析、およびがん罹患に関する分析では、それぞれ脳卒中・虚血性心疾患、がんの既往歴ありと調査票で回答した者を除外した。分析対象者のベースライン時平均年齢（±標準偏差）は52.3±12.2歳（範囲26-98歳）で、男女ともに45-49歳に年齢分布のピークがあり、女性の割合は8.0%であった。

歯牙喪失と死亡リスクとの関連の解析では、平均±標準偏差6.2±1.3年の追跡期間に840名の死亡が同定された。喪失歯数が0-4本のグループを1とした、5-9、10-14、15-19、20-24、25-28本のグループの死亡ハザード比は、それぞれ1.09、1.30、1.39、1.52、1.28であり、20-24本までは喪失歯数が増加するほど死亡リスクが上昇する傾向が認められた（trend $P = 0.009$ 、表1）。

表1 喪失歯数（智歯除く）と全死亡リスクとの関連

喪失歯数	観察		全死亡	
	人数	人年	死亡数	ハザード比(95% CI) ^a
0-4	17,112	107,702	316	1.00
5-9	1,898	11,548	108	1.09 0.87-1.37
10-14	545	3,243	68	1.30 0.98-1.73
15-19	378	2,183	64	1.39 1.04-1.86
20-24	394	2,259	87	1.52 1.16-1.99
25-28	820	4,662	197	1.28 1.02-1.61
合計	21,147	131,598	840	Trend $P = 0.009$

^a年齢、性別、喫煙習慣、飲酒習慣、BMI、精神的健康度（General Health Questionnaireによる）、激しい運動、睡眠時間、糖尿病既往、高脂血症既往、収縮期血圧を調整。

また追跡期間中に脳卒中221例、虚血性心疾患155例、がん649例の罹患が確認された。このうち脳卒中罹患のリスクは、喪失歯数20本以上で10本未満と比較して有意に高かった（ハザード比1.70、表2）。虚血性心疾患・がん罹患については、喪失歯数とリスクとの間に有意な関連は認められなかった（表3、4）。

表2 喪失歯数（智歯除く）と脳卒中リスクとの関連

喪失歯数	人数	観察人年	脳卒中	
			罹患数	ハザード比(95% CI) ^b
0-9	18,186	112,105	151	1.00
10-19	763	4,391	23	1.23 0.75-2.01
20-	952	5,318	47	1.70 1.12-2.57
合計	19,901	121,815	221	Trend $P = 0.021$

^a脳卒中または虚血性心疾患の既往者を除く。

^b年齢、性別、喫煙習慣、飲酒習慣、BMI、精神的健康度（General Health Questionnaireによる）、激しい運動、睡眠時間、糖尿病既往、高脂血症既往、収縮期血圧、降圧剤服用を調整。

表3 喪失歯数（智歯除く）と虚血性心疾患リスクとの関連^a

喪失歯数	人数	観察人年	虚血性心疾患	
			罹患数	ハザード比(95% CI) ^b
0-9	18,186	112,215	111	1.00
10-19	762	4,407	18	1.23 0.70-2.16
20-	951	5,370	26	1.16 0.69-1.93
合計	19,899	121,992	155	Trend $P = 0.77$

^a脳卒中または虚血性心疾患の既往者を除く。

^b年齢、性別、喫煙習慣、飲酒習慣、BMI、精神的健康度（General Health Questionnaireによる）、激しい運動、睡眠時間、糖尿病既往、高脂血症既往、収縮期血圧、降圧剤服用を調整。

表4 喪失歯数（智歯除く）とがん罹患リスクとの関連

喪失歯数	人数	観察人年	がん	
			罹患数	ハザード比(95% CI) ^b
0-9	18,444	113,170	455	1.00
10-19	801	4,619	66	1.00 0.76-1.33
20-	1,066	5,911	128	1.06 0.83-1.35
合計	20,311	123,699	649	Trend $P = 0.67$

^aがんの既往者を除く。

^b年齢、性別、喫煙習慣、飲酒習慣、BMI、精神的健康度（General Health Questionnaireによる）、激しい運動、糖尿病既往を調整。

さらに追跡期間中に肺炎死亡34例、大腿骨頸部骨折罹患20例が確認され、肺炎死亡、大腿骨頸部骨折罹患リスクは喪失歯数が多い場合に高かった（表5、6）。喪失歯数0-14本と比較して、全歯喪失の場合のハザード比は肺炎死亡が3.49、大腿骨頸部骨折が4.54であった。

表5 喪失歯数（智歯除く）と肺炎死亡リスクとの関連

喪失歯数	人数	観察人年	肺炎死亡	
			罹患数	ハザード比(95% CI) ^b
0-14	18,104	113,709	10	1.00
15-27	663	3,877	9	2.33 0.87-6.23
28°	457	2,678	15	3.49 1.35-9.01
Trend <i>P</i> = 0.010				
合計	19,224	120,264	34	

^a基礎疾患に合併した例、がん・脳卒中既往のある例を除く。

^b年齢、性別、BMI、糖尿病の既往を調整。

^c両顎とも全部床義歯使用の場合含む。

表6 喪失歯数（智歯除く）と大腿骨頸部骨折罹患との関連（50歳以上の男性に限定した分析）^a

喪失歯数	人数	観察人年	大腿骨頸部骨折	
			罹患数	ハザード比(95% CI) ^b
0-14	8,613	52,581	7	1.00
15-27	819	4,630	7	4.13 1.20-14.2
28°	560	3,112	6	4.54 1.15-18.0
Trend <i>P</i> = 0.028				
合計	9,992	60,323	20	

^a追跡調査が死亡情報のみの2県歯科医師会における研究参加者を除く。

^d年齢、喫煙習慣、飲酒習慣、身長、体重、精神的健康度（General Health Questionnaireによる）、身体活動、糖尿病の既往、カルシウムおよびエネルギー摂取量、睡眠薬の使用を調整。

現在歯数と栄養素摂取量との関連の検討では、カロテン、ビタミンA、ビタミンCの摂取量は現在歯数が少ないほど減少し（trend *P* < 0.05）、カルシウム、食物繊維についても同様の傾向がみられた（表7）。一方、炭水化物やエネルギーの摂取量は現在歯数が少ない参加者でむしろ多かった。食品群摂取量についても、めん類、乳・乳製品類、緑黄色野菜類を含む野菜類の摂取量が現在歯数が少ないほど減少した（表8）。これに対し、米飯類や菓子類の摂取量は現在歯数が少ない方が多かった。

(2) 考察

喪失歯数が多いほど死亡リスクが上昇する傾向が明瞭に認められ、残存歯数は長寿のバロメーターとなる可能性が示された。また脳卒中についても、喪失歯数20本以上で有意な罹患リスク上昇がみられた。これらの傾向は追跡期間1年未満の研究参加者を除外しても認められたが、死亡については、ベースライン時点ですでに何らかの障害を有し、十分な口腔ケアが困難であった者でリスクが高かった可能性もなお残っている。

これに対し、歯牙喪失と虚血性心疾患・がん罹患リスクとの関連の分析では、有意な関連はみられなかった。追跡期間を延長して再検討するとともに、がんの部位別（とくに頭

表7 現在歯数群別の1日あたり栄養素摂取量調整幾何平均値（*n* = 20,366）^a

栄養素	現在歯数					<i>P</i> for trend
	0	1-9	10-19	20-24	25-28	
エネルギー (kcal)	1,770	1,742	1,752	1,721	1,716	0.029
蛋白質 (g)	64.1	63.6	63.0	62.7	63.1	0.63
脂質 (g)	45.1	46.1	45.3	45.6	45.9	0.44
炭水化物 (g)	239.5	232.0	231.0	226.7	225.7	<0.001
カルシウム (mg)	468	493	486	482	493	0.058
鉄 (mg)	9.1	8.9	8.8	8.9	9.0	0.30
カリウム (mg)	2,470	2,489	2,467	2,458	2,483	0.60
ビタミンA (IU)	2,046	2,154	2,107	2,117	2,180	0.046
レチノール (μg)	278	287	287	279	279	0.61
カロテン (μg)	1,597	1,746	1,647	1,747	1,863	<0.001
ビタミンC (mg)	93	97	95	97	102	<0.001
SFA (g) ^b	12.5	13.0	12.7	12.7	12.7	0.87
MUFA (g) ^b	15.5	15.9	15.6	15.8	15.9	0.28
PUFA (g) ^b	11.5	11.5	11.4	11.5	11.6	0.29
コレステロール (mg)	227	239	227	233	235	0.33
ビタミンE (mg)	7.2	7.2	7.1	7.2	7.3	0.14
食物繊維 (g)	11.9	11.8	11.6	11.8	12.1	0.051
マグネシウム (mg)	253	250	250	248	250	0.88
亜鉛 (μg)	7,988	7,904	7,858	7,801	7,839	0.46

^a年齢、性別、喫煙、中等度以上の身体活動、糖尿病既往を調整。

^bSFA: 飽和脂肪酸、MUFA: 一価不飽和脂肪酸、PUFA: 多価不飽和脂肪酸。

表8 現在歯数群別の食品群摂取量（g/day）調整幾何平均値（*n* = 20,366）^a

栄養素	現在歯数					<i>P</i> for trend
	0	1-9	10-19	20-24	25-28	
米飯類	359.5	347.5	347.9	331.1	328.3	<0.001
パン類	6.0	6.7	6.1	6.5	6.3	0.97
めん類	44.1	39.5	39.4	46.6	45.9	0.039
菓子類	9.2	8.6	7.4	7.1	7.1	<0.001
豆類	52.6	54.5	53.8	52.5	55.1	0.088
肉類	38.2	38.6	37.5	39.2	39.5	0.14
卵類	17.8	18.9	17.6	18.9	19.1	0.14
乳・乳製品類	60.0	84.8	82.8	79.7	81.4	0.033
野菜類	188.4	197.5	189.7	194.8	199.6	0.040
緑黄色野菜類	73.8	81.7	75.1	80.1	83.7	0.002
他の野菜類	96.6	100.5	98.2	98.7	100.5	0.18
果物類	81.2	84.1	80.7	83.9	85.5	0.31

^a年齢、性別、喫煙、中等度以上の身体活動、糖尿病既往を調整。

頸部がん) に検討することも必要であろう。

喪失歯数と肺炎死亡リスクとの間で認められた正の関連については、入院患者などのハイリスク群のみならず一般集団においても、口腔状態とくに口腔内細菌が重篤な肺炎のリスクと関連する可能性を示唆するものと思われる。また喪失歯数と大腿骨頸部骨折との関連は、歯牙喪失と骨粗鬆症との関係に加え、歯牙喪失と体力、とくに下肢筋力や身体バランス保持能力の低下との関係からも説明できるかもしれない。

現在歯数と栄養素・食品群摂取量との関連では、十分な歯科治療を受けやすい状況にある歯科医師集団においても、多くの栄養素、食品群において現在歯数が少ないほど摂取量が減少する傾向が認められ、歯牙保存が栄養に重要であることが示唆された。一方、菓子類と米飯類は現在歯数の少ない参加者でむしろ摂取量が多かったが、これらは比較的

咀嚼しやすい食物であるためであろう。野菜摂取量が少なく、菓子類、米飯類の摂取量が多いことが、現在歯数の少ない群で高いエネルギー摂取量を示した一因かもしれない。

(3) 結論

全死亡、脳卒中罹患、肺炎死亡、大腿骨頸部骨折罹患について、喪失歯数が多い場合にリスクが高い傾向が認められた。これに対し、虚血性心疾患やがんの罹患リスクは、喪失歯数と有意な関連はみられなかった。また多くの栄養素、食品群において、現在歯数が少ないほど摂取量が減少する傾向が認められた。

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3件)

① Wakai K, Naito M, Naito T, Kojima M, Nakagaki H, Umemura O, Yokota M, Hanada N, Kawamura T. Tooth loss and intakes of nutrients and foods: a nationwide survey of Japanese dentists. *Community Dent Oral Epidemiol*, 査読有, 2010; 38: 43-49.

② Wakai K, Naito M, Naito T, Nakagaki H, Umemura O, Yokota M, Hanada N, Kawamura T. Longitudinal evaluation of multi-phasic, odontological and nutritional associations in dentists (LEMONADE Study): study design and profile of nationwide cohort participants at baseline. *J Epidemiol*, 査読有, 2009; 19: 72-80.

③ Kitamura T, Kawamura T, Tamakoshi A, Wakai K, Ando M, Ohno Y. Rationale, design, and profiles of the New Integrated Suburban Seniority Investigation (NISSIN) Project: a study of an age-specific, community-based cohort of Japanese elderly. *J Epidemiol*, 査読有, 2009; 19: 237-243.

[学会発表] (計5件)

① 若井建志, 内藤真理子, 内藤徹, 川村孝, 小島正彰, 中垣晴男, 梅村長生, 横田誠, 花田信弘. 歯牙喪失と大腿骨近位部骨折の関連-歯科医師集団のコホート研究による検討-. 第21回日本疫学会学術総会, 札幌, 2011. 1月21-22日.

② Wakai K, Naito M, LEMONADE Study Group. Consumption of vegetables, fruits and legumes and overall cancer risk among Japanese: The LEMONADE Study. 第69回日本癌学会学術総会, 大阪, 1010, 9月22-24日.

③ 若井建志, 内藤真理子, 内藤徹, 川村孝, 小島正彰, 中垣晴男, 梅村長生, 横田誠, 花田信弘. 糖尿病診断歴とがん罹患リスク-歯科医師コホート研究 (LEMONADE Study) による検討-. がん予防学術大会 2010 札幌, 札幌, 2010. 7月15-16日.

④ 内藤真理子, 若井建志, 内藤徹, 鈴嶋よしみ, 中垣晴男, 横田誠, 花田信弘, 川村孝. 歯科医師と一般住民における口腔関連QOLの比較: LEMONADE Studyにおける検討. 第58回日本口腔衛生学会・総会, 岐阜, 2009. 10月9-11日.

⑤ Naito M, Wakai K, Naito T, Nakagaki H, Umemura O, Yokota M, Hanada N, Kawamura T. Dysphagia and dietary intake of Japanese male adults. Seventeenth Annual Dysphagia Research Society Meeting Course Syllabus, New Orleans, U. S. A., March 5-7, 2009.

[図書] (計1件)

① 若井建志, 内藤真理子, 内藤徹, 小島正彰, 中垣晴男, 梅村長生, 横田誠, 花田信弘, 川村孝. 医歯薬出版株式会社, 現在歯数と栄養素・食品群摂取との関係. 健康寿命を延ばす歯科保健医療. pp.97-103, 2009.

[産業財産権]

○出願状況 (計0件)

○取得状況 (計0件)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

若井 建志 (KENJI WAKAI)

名古屋大学・大学院医学系研究科・准教授
研究者番号: 50270989

(2) 研究分担者

内藤真理子 (MARIKO NAITO)

名古屋大学・大学院医学系研究科・准教授
研究者番号: 10378010

川村 孝 (TAKASHI KAWAMURA)

京都大学・保健管理センター・教授
研究者番号: 10252230

(3) 連携研究者 なし