

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 24 日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2011～2015

課題番号：23590788

研究課題名(和文) 口腔の健康と生活習慣病発生との関連に関する歯科医師・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(研究院)・教授

研究者番号：50270989

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)： 歯科医師集団(21,260名)の平均9.5年間に及ぶ追跡調査において、喪失歯数が多い場合に、全死亡、脳卒中罹患、肺炎死亡リスクが高い傾向が認められた。また1日の歯磨き回数が多いほど、脳卒中罹患のリスクは低くなる傾向が観察された。一方、喪失歯数と虚血性心疾患、および歯磨き回数と全死亡、脳卒中罹患、肺炎死亡との間には有意な関連はみられなかった。

研究成果の概要(英文)： We conducted a cohort or follow-up study of 21,260 dentists with a mean follow-up of 9.5 years. The risk was significantly increased among respondents with many teeth lost for total and pneumonia mortality and stroke incidence whereas no such a significant association was found for incidence of ischemic heart disease. In addition, the frequency of brushing teeth was inversely correlated with the risk of stroke incidence.

研究分野：疫学

キーワード：口腔状態 口腔衛生習慣 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。研究代表者らは、十分な歯科治療が受けられると考えられる歯科医師においても、歯牙の保持が栄養に重要であることを現在歯数と栄養素・食品群摂取量との関連から示していた(引用文献)。

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。同時に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) - の産生を増大させるが、TNF- は内因性のがんプロモーターでもあることから、歯周病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

口腔の健康と生活習慣病との関連を検討するためには、大規模な疫学研究とくにコホート研究が望まれる。しかし地域住民を対象とした場合、口腔状態のデータ収集には歯科検診が必要であり、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継続実施した。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。本報告書では解析が終了した、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・虚血性心疾患罹患リスク、肺炎死亡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。加えて口腔衛生習慣としての歯磨き回数と、上記の死亡・罹患リスク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、ベースライン調査時点から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)実施した。ベースライン時点での口腔状態と、疾病罹患、死亡との関連を、主にコホート研究の解析方法にて分析した。

今回は歯牙喪失および1日歯磨き回数と、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)罹患リスク、肺炎死亡リスクとの関連を解析した。統計学的解析では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)、または1日の歯磨き回数別のハザード比を、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が可能である。

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・肺炎死亡リスクについての分析では0-9、10-19、20-28本とした。1日歯磨き回数のカテゴリーは、全分析を通じて、1回以下、2回、3回、4回以上とした。

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の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(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障した。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%)。そのうち追跡情報に矛盾のない21,260名を今回の分析対象とした。分析対象者のベースライン時平均年齢(±標準偏差)は52.3±12.3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。さらに全死亡リスク、肺炎死亡リスクについての分析では、がん、脳卒中・虚血性心疾患の既往者、脳卒中・虚血性心疾患リスクについての

分析では、脳卒中・虚血性心疾患の既往者をそれぞれ除外した。

歯牙喪失と全死亡リスクとの関連の解析では、平均±標準偏差 9.5±1.6 年の追跡期間に 1,173 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 1.13、1.18、1.33、1.46、1.30 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 $P = 0.003$ 、表 1)。

表 1 喪失歯数 (智歯除く) と全死亡リスクとの関連^a

喪失 歯数	人数	観察 人年	全死亡	
			死亡数	ハザード比 (95% CI) ^b
0-4	16,462	158,941	499	1.00
5-9	1,723	16,012	166	1.13 0.93-1.36
10-14	458	4,098	83	1.18 0.92-1.52
15-19	306	2,605	84	1.33 1.03-1.71
20-24	307	2,540	98	1.46 1.15-1.86
25-28	645	5,231	243	1.30 1.07-1.59
Trend $P = 0.003$				
合計	19,901	189,427	1,173	

^aがん、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、収縮期血圧を調整。

また追跡期間中に脳卒中 322 例、虚血性心疾患 218 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 1.47 [95%信頼区間 1.03-2.10]、表 2)。虚血性心疾患罹患については、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)。一方、追跡期間中に肺炎死亡 70 例が確認され、肺炎死亡リスクは喪失歯数が多い場合に高かった (表 4)。喪失歯数 0-9 本と比較して、10-19 本、20 本以上の場合のハザード比はそれぞれ 2.39 (95%信頼区間 1.18-4.81)、2.11 (同 1.10-4.04) であった。

表 2 喪失歯数 (智歯除く) と脳卒中リスクとの関連^a

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	18,171	173,885	226	1.00
10-19	747	6,437	35	1.33 0.90-1.98
20-	974	7,736	61	1.47 1.03-2.10
Trend $P = 0.029$				
合計	19,892	188,058	322	

^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	18,174	174,159	160	1.00
10-19	747	6,480	22	1.15 0.70-1.87
20-	976	7,856	36	1.11 0.71-1.73
Trend $P = 0.62$				
合計	19,897	188,495	218	

^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) と肺炎死亡リスクとの関連^a

喪失 歯数	人数	観察 人年	肺炎死亡	
			死亡数	ハザード比 (95% CI) ^b
0-9	18,149	174,116	20	1.00
10-19	744	6,531	15	2.39 1.18-4.81
20-	953	7,770	35	2.11 1.10-4.04
Trend $P = 0.030$				
合計	19,846	188,417	70	

^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、喫煙習慣、BMI、糖尿病の既往を調整。

表 5 1日の歯磨き回数と全死亡リスクとの関連^a

歯磨き 回数	人数	観察 人年	全死亡	
			死亡数	ハザード比 (95% CI) ^b
0-1	2,690	25,067	277	1.01 0.86-1.19
2	5,932	56,765	323	1.00
3	8,364	79,944	369	0.97 0.84-1.13
4-	2,803	26,736	162	1.01 0.83-1.22
Trend $P = 0.87$				
合計	19,789	188,512	1,131	

^aがん、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、収縮期血圧を調整。

1日の歯磨き回数と死亡・疾病罹患リスクとの関連では、脳卒中罹患のみが負の関連を認め、歯磨き 1日 4 回以上群の 1日 2 回群に対するハザード比は 0.64 (95%信頼区間 0.44-0.95、trend $P = 0.016$) であった (表 6)。歯磨き回数と全死亡 (表 5)、虚血性心疾患罹患 (表 7)、肺炎死亡 (表 8) との間には関連を認めなかった。

(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、残存歯数は長寿の指標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。

表6 1日の歯磨き回数と脳卒中リスクとの関連^a

歯磨き回数	人数	観察人年	脳卒中		
			罹患数	ハザード比(95% CI) ^b	
0-1	2,688	24,749	69	0.97	0.71-1.32
2	5,931	56,328	110	1.00	
3	8,359	79,501	102	0.78	0.59-1.02
4-	2,802	26,587	34	0.64	0.44-0.95
Trend <i>P</i> = 0.016					
合計	19,780	187,165	315		

^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7 1日の歯磨き回数と虚血性心疾患リスクとの関連^a

歯磨き回数	人数	観察人年	虚血性心疾患		
			罹患数	ハザード比(95% CI) ^b	
0-1	2,690	24,860	49	1.10	0.76-1.61
2	5,929	56,448	66	1.00	
3	8,362	79,630	72	0.95	0.68-1.33
4-	2,803	26,645	27	0.88	0.56-1.38
Trend <i>P</i> = 0.32					
合計	19,784	187,583	214		

^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8 1日の歯磨き回数と肺炎死亡リスクとの関連^a

歯磨き回数	人数	観察人年	肺炎死亡		
			死亡数	ハザード比(95% CI) ^b	
0-1	2,679	24,962	23	0.99	0.52-1.86
2	5,945	56,624	18	1.00	
3	8,323	79,394	15	0.65	0.33-1.26
4-	2,794	26,585	12	1.70	0.79-3.68
Trend <i>P</i> = 0.68					
合計	19,741	187,565	68		

^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、喫煙習慣、BMI、糖尿病の既往を調整。

これに対し、歯牙喪失と虚血性心疾患との関連の分析では、有意な関連はみられなかった。冠動脈硬化よりも脳動脈硬化の方が、歯周組織を栄養する動脈の硬化とより相関しているのかもしれない。

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して有意義と思われる。

一方、1日の歯磨き回数と死亡・疾病罹患リスクとの関連については、脳卒中罹患のみに負の関連を認めた。歯磨き回数の多い者は健康意識が高い可能性があり、交絡要因を多変量解析で調整したものの、残余交絡は否定し切れない。しかし全死亡リスクなど、脳卒

中罹患以外のエンドポイントとは関連を認めなかったことから、一定の特異性はあるものと推察され、口腔内細菌の全身血液循環への侵入、動脈硬化の促進などの機序も今後、検討に値すると考えられる。

(3) 結論

歯科医師集団(約2万名)の平均9.5年間に及ぶコホート研究において、喪失歯数が多い場合に、全死亡、脳卒中罹患、肺炎死亡リスクが高い傾向が認められた。一方、1日の歯磨き回数と脳卒中罹患との間に負の関連が観察された。

<引用文献>

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*, 2010; 38: 43-49.

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)

Wakai K, Naito M, Naito T, Kojima M, Nakagaki H, Umemura O, Yokota M, Hanada N, Kawamura T. Tooth loss and risk of hip fracture: a prospective study of male Japanese dentists. *Community Dent Oral Epidemiol*, 査読有, 2013; 41: 48-54.

[学会発表](計7件)

若井建志, 内藤真理子, 内藤徹, 小島正彰, 梅村長生, 横田誠, 花田信弘, 川村孝. 喪失歯数、歯磨き回数と脳血管疾患、虚血性心疾患リスクとの関連: 歯科医師コホート研究, 第26回日本疫学会学術総会, 米子コンベンションセンター, 鳥取県米子市, 2016. 1月21-23日.

Naito M, Wakai K, Naito T, Nakagaki H, Hanada N, Kawamura T. The impact of oral health related quality of life on total mortality. 第25回日本疫学会学術総会, ウィンクあいち, 愛知県名古屋市, 2015. 1月21-23日.

須磨紫乃, 若井建志, 内藤真理子, 内藤徹, 川村孝, 小島正彰, 梅村長生, 中垣晴男, 横田誠, 花田信弘. 歯牙喪失と肺炎による死亡の関連-歯科医師集団のコホート研究による検討-. 第24回日本疫学会学術総会, 日立システムズホール仙台, 宮城県仙台市, 2014. 1月23-25日.

若井建志. 喪失歯数と全死亡、肺炎死亡、虚血性心疾患・脳卒中罹患との関連-歯科医師を対象としたコホート研究による検討-. 日本老年歯科医学会 第24回学術

大会(招待講演),大阪国際会議場,大阪府大阪市,2013.6月5日.

Naito M, Wakai K, Naito T, Nakagaki H, Hanada N, Kawamura T. Association between smoking status and oral health-related quality of life among Japanese adults: LEMONADE study. ISOQOL 19th Annual Conference, Budapest, Hungary, October 26, 2012.

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.微量栄養素摂取と全死亡リスクの関連と、歯牙喪失と死亡リスクの関連への寄与:LEMONADE Study.第22回日本疫学会学術総会,学術総合センター・一橋記念講堂,東京都千代田区,2012.1月26-28日.

Naito M, Wakai K, Naito T, Nakagaki H, Hanada N. The association between tooth loss and body mass index among Japanese adults: LEMONADE Study.第60回日本口腔衛生学会・総会,日本大学松戸歯学部,千葉県松戸市,2011,10月8-10日.

〔その他〕

ホームページ URL

<http://www.med.nagoya-u.ac.jp/yobo/lemonade/lemonade/>

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・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・環境安全保健機構健康科学
センター・教授
研究者番号: 10252230