

令和 6 年 4 月 9 日現在

機関番号：11301

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2022～2023

課題番号：22K20984

研究課題名（和文）大規模コホートデータを用いた口腔と認知機能の関係のメカニズム解明と因果効果の推定

研究課題名（英文）Investigating the mechanisms of the relationship between oral status and cognitive function using large cohort data and estimating causal effects

研究代表者

木内 桜 (Kiuchi, Sakura)

東北大学・学際科学フロンティア研究所・助教

研究者番号：30963061

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,200,000円

研究成果の概要（和文）：シンガポールの高齢者を対象とした、3時点調査データ（Panel on Health and Ageing of Singaporean Elderly (PHASE)）を用い、歯の本数と認知機能との関連について検討した。重度の認知機能低下のある人を除いた合計1,516人の研究対象者が解析に含まれ、Longitudinal Modified Treatment Policy approachによる解析の結果、歯の喪失予防の程度が大きくなるほど、認知機能スコアは向上した。歯の喪失を防ぐことは、高齢者の認知機能の維持や向上に利益をもたらす可能性がある。

研究成果の学術的意義や社会的意義

高齢者において機能的歯列（20本以上）を維持することが認知機能の改善につながる可能性が示唆された。認知機能の改善は、研究対象者を20本以上に予防介入した場合に一番大きく、単に10本以上の歯を残すことだけでは、認知機能の大きな改善にはつながらなかった。機能歯列の維持は、高齢になってからの介入では達成が困難であるため、幼少期からの歯の喪失予防が重要である。そのためには、フッ化物使用や、砂糖や喫煙といったリスクファクターへの対策が必要であると考えられる。

研究成果の概要（英文）：The Panel on Health and Ageing of Singaporean Elderly (PHASE) with three-point survey data were used to examine the association between the number of teeth and cognitive function. We applied the Longitudinal Modified Treatment Policy approach. A total of 1,516 participants were included in the analysis, excluding those with severe cognitive decline. Emulated tooth loss prevention interventions were associated with better cognitive function score. Therefore, preventing tooth loss could potentially benefit maintenance of cognitive function among older adults.

研究分野：口腔衛生学

キーワード：認知機能 口腔

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

認知症は要介護となる主な原因の一つであり、罹患する本人だけではなくその家族や介護者にも負担が大きいことから、対策が望まれる課題である。近年、歯の本数や歯周疾患の罹患状況といった口腔状態が、認知症発症や認知機能低下に関連することが報告されている。そのメカニズムの解明に関し、個別にメカニズムの検討はなされているが、異なる集団で検討しているため、メカニズムの影響の大きさを同時に比較することはできていない。また、これまでの研究から口腔状態と認知症発症との関連は示されているものの、その因果関係については明らかになっていない。そこで本研究では、(1)口腔と認知機能との関連のメカニズムを検討すること、(2)口腔状態の悪化から認知症発症への因果効果を推定することを当初の目的としていた。

今回、(2)の研究に関しては、シンガポールの高齢者のコホート調査データを用い実施することができたが、(1)の研究に関しては、利用予定であった東北大学東北メディカル・メガバンク機構のデータ利用申請に遅れが生じ、口腔のデータを解析することができなかった。そこで本報告書では、(2)のシンガポールの高齢者のコホート調査データを用い、口腔と認知機能との関連を検討した研究について報告する。

2. 研究の目的

認知症は、高齢化社会において取り組むべき公衆衛生上の課題である。2019年の認知症の有病者数は約5,740万人であり、その数は2050年までに1億5,280万人に達すると予測されている(GBD 2019 Dementia Forecasting Collaborators, 2022)。これまで、口腔の健康状態と認知機能との関連が報告されており(Asher et al., 2022; Cerutti-Kopplin et al., 2016; Qi Bsn et al., 2021)、口腔の健康が認知機能の向上に寄与する可能性があるが、そのメカニズムについては、完全には明らかになっていない。

口腔と認知機能のような、変化に長期間を有する関連について検討する際に、ランダム化比較試験等の介入研究は困難であるため、観察研究による因果推論が推奨される(Listl et al., 2022; Nichols, 2007; Schuch et al., 2023)。歯の喪失につながる口腔疾患は予防可能であるため(Peres et al., 2019)、歯の喪失が認知機能に及ぼす影響を調査することは重要である。そこで本研究ではLongitudinal Modified Treatment Policy approachを使用して、複数の歯の本数に関する介入シナリオを想定し、歯の喪失が認知機能に及ぼす影響を調査した。

3. 研究の方法

60歳以上の地域高齢者を対象としたシンガポールの高齢者の3時点調査データ(Panel on Health and Ageing of Singaporean Elderly (PHASE)(ベースライン:2009年、Wave 2:2011~2012年、Wave 3:2015年))を使用した。歯の本数は時間依存性曝露変数(ベースライン、Wave 2)として用いた。Wave 3における認知機能(SPMSQスコア:Short Portable Mental Status Questionnaire)をアウトカムとして用いた。共変量には、性別、年齢、教育歴、民族、所得、喫煙状況、婚姻状況、Body Mass Index (BMI)、高血圧、糖尿病、脳血管疾患の既往を用いた。

統計解析手法には、Longitudinal Modified Treatment Policy approachを用いて、歯の喪失予防シナリオごとの認知機能に対する効果を推定した。シナリオは次のとおりである:無歯顎の人が1~4本の歯を保持する場合(シナリオ1)、歯が0~4本の人が5~9本の歯を保持する場合(シナリオ2)、0~9本の歯を持つ人が10~19本の歯を保持する場合(シナリオ3)、研究対象集団の全員が20本以上の歯を保持する場合(シナリオ4)。

4. 研究成果

重度の認知機能低下のある人を除いた合計 1,516 人の研究対象者が含まれた(男性:41.6%)。ベースライン時の平均年齢は 70.6 歳 (SD = 7.1) であった。ベースラインでの平均 SPMSQ スコアは、無歯顎の場合は、2.06 (SD = 0.02)、1 ~ 4 本の歯を有する人では、1.55 (SD = 0.04)、5 ~ 9 本の歯を有する人では、1.61 (SD = 0.03)、10 ~ 19 本の歯を有する人では、1.73 (SD = 0.02)、20 歯以上の場合、1.71 (SD = 0.02)であった。Longitudinal Modified Treatment Policy approach による解析の結果、シナリオ 1 からシナリオ 4 まで、歯の喪失予防の程度が大きくなるほど、認知機能スコアは向上した(シナリオ 1: -0.02 [95% CI、-0.08 ~ 0.04]、シナリオ 2: -0.05 [95% CI、-0.11 ~ -0.00])、シナリオ 3: -0.07 [95% CI、-0.14 ~ -0.00]、シナリオ 4: -0.15 [95% CI、-0.23 ~ -0.06])。

歯の喪失への予防介入は、より良い認知機能スコアと関連していた。歯の喪失を防ぐことは、高齢者の認知機能の維持や向上に利益をもたらす可能性がある。

表 1: ベースライン時点の対象者の記述統計 (n=1,516).

				SPMSQ スコア	
		n	%	平均	SD
全体		1,516	100.0	1.79	0.01
歯の本数	0	462	30.5	2.06	0.02
	1-4	125	8.3	1.55	0.04
	5-9	197	13.0	1.61	0.03
	10-19	273	18.0	1.73	0.02
	≥20	459	30.3	1.71	0.02
性別	男性	630	41.6	1.14	0.01
	女性	886	58.4	2.26	0.01
年齢	60-64	387	25.5	1.49	0.02
	65-69	377	24.9	1.59	0.02
	70-74	297	19.6	1.79	0.02
	75-79	267	17.6	2.04	0.03
	80-84	134	8.8	2.37	0.04
	≥85	54	3.6	2.73	0.08

SPMSQ, Short Portable Mental Status Questionnaire

表 2: 歯の喪失予防のシナリオによる SPMSQ スコアの相加効果 (n=1,516).

シナリオ	Super Learner モデル			GLM モデル		
	SPMSQ スコア の相加効果	95%信頼区間	P 値	SPMSQ スコア の相加効果	95%信頼区間	P 値
シナリオ 1	-0.02	(-0.08, 0.04)	0.281	-0.02	(-0.06, 0.03)	0.199
シナリオ 2	-0.05	(-0.11, 0.00)	0.015	-0.02	(-0.06, 0.03)	0.366
シナリオ 3	-0.07	(-0.14, 0.00)	0.008	-0.07	(-0.13, -0.01)	0.008
シナリオ 4	-0.15	(-0.23, -0.06)	< 0.001	-0.22	(-0.31, -0.12)	< 0.001

SPMSQ, Short Portable Mental Status Questionnaire

時間非依存性交絡因子 (性別、年齢、教育歴、民族)、および時間依存性交絡因子 (所得、喫煙状況、婚姻状況、BMI、高血圧、糖尿病、脳血管疾患、SPMSQ スコア) を調整した。

シナリオ

1. 無歯顎の人が 1 ~ 4 本の歯を保持する場合
2. 歯が 0 ~ 4 本の人が 5 ~ 9 本の歯を保持する場合
3. 歯が 0 ~ 9 本の人が 10 ~ 19 本の歯を保持する場合
4. 研究対象集団の全員が 20 本以上の歯を保持する場合

< 引用文献 >

Asher, S., Stephen, R., Mäntylä, P., Suominen, A. L., & Solomon, A. (2022). Periodontal health, cognitive decline, and dementia: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Journal of the American Geriatrics Society*. <https://doi.org/10.1111/JGS.17978>

Cerutti-Kopplin, D., Feine, J., Padilha, D. M., de Souza, R. F., Ahmadi, M., Rompré, P., Booij, L., & Emami, E. (2016). Tooth Loss Increases the Risk of Diminished Cognitive Function. *JDR Clinical & Translational Research*, *1*(1), 10–19.

Cheng, S. T. (2017). Dementia Caregiver Burden: a Research Update and Critical Analysis. In *Current Psychiatry Reports* (Vol. 19, Issue 9, pp. 1–8). Current Medicine Group LLC 1. <https://doi.org/10.1007/s11920-017-0818-2>

GBD 2019 Dementia Forecasting Collaborators. (2022). Estimation of the global prevalence of dementia in 2019 and forecasted prevalence in 2050: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet. Public Health*, *7*(2), e105–e125.

Listl, S., Matsuyama, Y., & Jürges, H. (2022). Causal Inference: Onward and Upward! *Journal of Dental Research*, *101*(8), 877–879.

Nichols, A. (2007). *Causal inference with observational data* (Vol. 7, pp. 507–541).

Peres, M. A., Macpherson, L. M. D., Weyant, R. J., Daly, B., Venturelli, R., Mathur, M. R., Listl, S., Celeste, R. K., Guarnizo-Herreño, C. C., Kearns, C., Benzian, H., Allison, P., & Watt, R. G. (2019). Oral

diseases: a global public health challenge. *The Lancet*, 394(10194), 249–260.

Qi Bsn, X., Zhu Phd, Z., Plassman, B. L., & Wu Phd, B. (2021). *Dose-Response Meta-Analysis on Tooth Loss With the Risk of Cognitive Impairment and Dementia*.
<https://doi.org/10.1016/j.jamda.2021.05.009>

Schuch, H. S., Nascimento, G. G., Demarco, F. F., & Haag, D. G. (2023). Causal inference in dentistry: Time to move forward. *Community Dentistry and Oral Epidemiology*.
<https://doi.org/10.1111/cdoe.12802>

5. 主な発表論文等

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

1. 著者名 Kiuchi S., Cooray U., Aida J., Osaka K., Chan A., Malhotra R., Peres M.A.	4. 巻 102
2. 論文標題 Effect of Tooth Loss on Cognitive Function among Older Adults in Singapore	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Dental Research	6. 最初と最後の頁 871 ~ 878
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/00220345231172109	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 該当する

1. 著者名 Kiuchi Sakura, Aida Jun, Cooray Upul, Osaka Ken, Chan Angelique, Malhotra Rahul, Peres Marco A.	4. 巻 51
2. 論文標題 Education related inequalities in oral health among older adults: Comparing Singapore and Japan	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Community Dentistry and Oral Epidemiology	6. 最初と最後の頁 671 ~ 679
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cdoe.12846	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 該当する

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件/うち国際学会 2件）

1. 発表者名 S. Kiuchi, J. Aida, U. Cooray, K. Osaka, A. Chan, R. Malhotra, M. A. Peres
2. 発表標題 Education-related Inequalities in Oral Health in Two Asian Countries
3. 学会等名 International Association for Dental Research (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 S. Kiuchi, U. Cooray, J. Aida, K Osaka, A Chan, R Malhotra, M. A. Peres
2. 発表標題 Tooth Loss Affects Cognitive Function among Older Adults in Singapore
3. 学会等名 International Association for Dental Research (国際学会)
4. 発表年 2023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
研究協力者	小坂 健 (Osaka Ken)		
研究協力者	相田 潤 (Aida Jun)		

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			
シンガポール	CARE	Duke-NUS Medical School	NDRIS	他1機関