

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 26 日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26463161

研究課題名(和文) 口腔の健康維持と健康寿命に関する研究：大規模コホート集団における検討

研究課題名(英文) Oral health and healthy life expectancy: findings from a large-scale cohort study (LEMONADE Study)

研究代表者

内藤 真理子 (Mariko, Naito)

名古屋大学・医学系研究科・准教授

研究者番号：10378010

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)：「歯科医師を対象とした歯と全身の健康、栄養との関連に関する研究」は、2001年に開始された大規模コホート研究である。全国46都道府県歯科医師会に所属する約2万名の歯科医師が参加し、質問票によるベースライン調査と健康状態の追跡調査が行われた。

本研究は、上記研究の第二次調査として計画実施された。研究参加している都道府県歯科医師会に調査協力を依頼し、調査準備を各々進めた。都道府県歯科医師会単位で郵送による質問票調査を実施し、2017年3月時点で計8,449名の回答を得た。今後、ベースライン調査と第二次調査の二時点での口腔状態の変化と疾病罹患、ADLやQOLとの関連等を分析する予定である。

研究成果の概要(英文)：The Longitudinal Evaluation of Multi-phasic, Odontological, and Nutritional Associations in Dentists (LEMONADE) cohort study has launched in 2001. A total of 21,272 dentists, who were members of the Japan Dental Association including retirees, were participated. They completed a baseline questionnaire. Morbidity and mortality have been monitored by using information from fraternal insurance programs operated by prefectural dental associations. The second survey was conducted and the response rate was 58%. The associations between oral health, the incidence of systemic diseases and ADL or QOL have been analyzed.

研究分野：疫学

キーワード：コホート研究 QOL ADL 健康寿命

1. 研究開始当初の背景

我が国における 21 世紀前半の医療課題は多死・多障害対応といわれる。1999 年に 99 万人であった死亡者数が、2036 年には 176 万人に上ると推計されている(国立社会保障・人口問題研究所「日本の将来推計人口」)。その一方で、長寿社会では多くの疾病が死に直結せず、疾病が完治しないまま障害を抱えて生きる個人が増加していることも推察される。

がん、心疾患、肺炎、脳卒中は、日本人の死因の上位を占める疾患である。近年、口腔の健康とこれら全身疾患との関連が注目されている¹⁾。消化器系の入口として口腔は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。摂食・嚥下機能の低下は、誤嚥性肺炎の発症に深く関与することが知られている。

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、脳血管疾患の罹患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 tumor necrosis factor (TNF)- 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罹患リスクが高い可能性も考えられる。歯周病の原因細菌により、口腔内でニトロサミンなどの発がん物質が生成されることも指摘されている。

一般に、健康寿命は「健康上の問題で日常生活が制限されることなく生活できる期間」と定義される。健康寿命の延伸は、健康日本 21 (第 2 次) の中心課題として据えられている。健康寿命にかかわる代表的な健康アウトカム指標として、日常生活動作 (Activity of Daily Living; ADL) や生活の質 (Quality of Life; QOL) が挙げられる。

過去の研究結果から、口腔の健康は健康寿命を延ばす鍵となることが示唆されている。我々の研究からも、喪失歯数の多い者に、寝たきりの原因に繋がりやすい大腿骨頸部骨折の発生がより多く認められている²⁾。さらに、現在歯数と食物・栄養摂取状況の関連³⁾といった機能面の影響に加えて、コミュニケーションや社交といった心理・社会面においても、口腔の健康が健康寿命に与えるインパクトは小さくないことが推察される。

「歯科医師を対象とした歯と全身の健康、栄養との関連に関する研究」は、歯科医師を対象とした大規模コホート研究である。2001 ~ 2006 年に調査票によるベースライン調査が実施され、全国 46 都道府県歯科医師会に所属する 21,272 名 (平均年齢 ± 標準偏差: 52 ± 12 歳) が参加した。ベースライン調査結果より、歯科医師の口腔状態は一般人口よりも良好であるが相当の個人差があり、口腔の健康と疾患発症との関連は十分に検討可能

であることが示されている。

追跡調査では研究参加者の同意の下、都道府県歯科医師会の共済制度などを活用し、生活習慣病などの疾病罹患および死亡を把握している。2012 年 6 月までの平均 7.9 年の追跡期間に、全死亡 1,085 例、肺炎死亡 54 名、および虚血性心疾患 172 例、脳血管疾患 242 例、がん 542 例の新規罹患が同定された。これらのデータから、歯牙喪失と全死亡、肺炎死亡、大腿骨近位部骨折罹患リスクとの関連が示唆されている。

2. 研究の目的

今回の研究目的は、「1. 口腔の健康とその変化が、全身疾患罹患・ADL・QOL に与える影響」と「2. 生活習慣の変化と口腔状態の変化との関連」を検討することである。

ベースライン調査データおよび追跡情報が蓄積され、自己申告の口腔状態の妥当性検証が完了している大規模集団を用いた検討は効率的で実行可能性が高く、質の高い研究成果も期待される。これらの学術的背景から、上記コホート集団を対象とした本研究を計画し、第二次調査となる質問票調査を実施した。

3. 研究の方法

(1) 歯科医師を対象とした歯と全身の健康、栄養との関連に関する研究

自記式調査票によるベースライン調査 (2001 ~ 2006 年) では、参加歯科医師会員 21,272 名より、年齢・性別、歯科医師従事歴、労働時間、体格、血圧、既往歴・現病歴 (高脂血症、糖尿病など)、家族歴、口腔状態 (喪失歯数、歯周の状態、口腔関連 QOL: GOHAI⁴⁾ など)、口腔衛生習慣、喫煙・飲酒習慣、食習慣 (栄養素摂取量が推定可能で、妥当性も検討済みの食物摂取頻度調査票を使用)、運動習慣、睡眠習慣、心理要因、健康関連 QOL などの情報が収集されている³⁾。

調査票による歯周の状態評価については、一部の歯科医師会員について実際に歯科検診を行い、調査票と同一質問への回答を検診所見と比較する妥当性研究を実施済である。

追跡には、ベースライン調査時に研究参加者から得られたインフォームドコンセントにもとづき、都道府県歯科医師会が共済制度などで把握した疾病罹患・死亡状況を研究に活用した。

なお、コホート研究の参加登録は、46 都道府県歯科医師会を通じて行われた。個人識別情報および個人識別情報と研究者が保有する整理番号の対応表は、参加者が所属する都道府県歯科医師会に保管されており、研究者および研究施設はこれらの情報を持たない。

(2) 第二次調査の流れ

「歯科医師を対象とした歯と全身の健康、栄養との関連に関する研究」に参加している 46 都道府県歯科医師会に研究協力の依頼を

行った。研究責任者が所属する名古屋大学大学院医学系研究科予防医学分野に研究事務局を設置し、研究体制を整えた。研究協力の承諾が得られた都道府県歯科医師会担当者と協議の上、調査実施スケジュールや手順を決定した。スケジュールに従って、都道府県歯科医師会毎に、郵送調査を順次実施した。

自記式調査票内容は、ベースライン調査に準じて項目選択をおこなった。口腔状態（喪失歯数、歯周の状態、GOHAI など）や病歴、生活習慣、ADL を中心に構成した。同意撤回や打ち切り、死亡者を除く、研究参加者全員を調査対象とした。

個人識別情報管理の関係で、研究事務局から各都道府県歯科医師会事務局に郵送物をまとめて発送し、そこから個人宛に送付する形式とした。具体的には、研究事務局から都道府県歯科医師会宛に調査票や説明文書などの送付物を送り、各都道府県歯科医師会から調査対象者全員に送付した。

記入後の調査票は、所属する都道府県歯科医師会に返送された。都道府県歯科医師会で返送された調査票にベースライン調査時の整理番号を付与し、連結可能匿名化がおこなわれた。調査票は匿名化後、都道府県歯科医師会から研究事務局に移送された。

移送された調査票は研究事務局で一括保管し、データ入力、データセット作成を進める。調査の進捗は、講演会やニュースレター等で情報発信することとした。

4. 研究成果

46 都道府県歯科医師会に調査協力依頼をおこない、40 歯科医師会から承諾が得られた。都道府県歯科医師会単位で調査を実施する関係で、2017 年 3 月までデータ収集を継続した。2017 年 3 月時点で計 8,499 名（参加率 58%）の回答を得た。順次データ入力、データクリーニングを行い、統合データの解析準備を進めている。

研究期間中、ベースライン調査および追跡調査データを用いた解析結果を学術発表した。とくに QOL に関して、これまでのコホート研究成果を基に、積極的に情報発信をおこなった。研究会や講演会などでの講演や研究参加者へのニュースレター配布などによって、研究成果の還元にも広く取り組んだ。

口腔の健康と全身の健康（生活習慣病罹患や ADL、QOL など）との関連を、総合的に検討した縦断研究、とくに大規模研究は少ない。さらに、口腔状態や生活習慣の経時的変化と健康アウトカムに着目した研究報告は、ほとんど認められない。各年代において、どのレベルの口腔状態を維持している者が全身の健康状態、とくに高齢者においては自立した生活が営める状態、を保っているのかをデータとして示すことは、健康寿命の延伸という観点から意義が大きい。近年、虚弱と口腔の健康に関する検討報告が増えている⁵⁾。加齢と関連した心身の脆弱な状態である虚弱の

予防や機能向上を図ることは、要介護予防につながる。口腔機能向上は要介護予防の柱のひとつであり、本研究から得られた知見は老年医学分野でも有用性の高いものと考えられる。

今後の具体的な検討として、本研究の参加者について、ベースライン調査と第二次調査の二時点での口腔状態（とくに歯周病や歯牙喪失）の変化と疾病罹患（がん、虚血性心疾患、脳血管疾患、骨粗鬆症関連骨折などの生活習慣病）、健康寿命と関係の深い ADL や QOL との関連を明らかにしたいと考えている。さらに生活習慣の変化と口腔状態の変化の関連について検討を進める。これらの結果をもとに、各年代での口腔の健康維持の重要性、および口腔の健康維持における生活習慣の寄与を示し、社会に情報を還元していく予定である。

口腔衛生習慣や喫煙習慣など、様々な生活習慣の中長期的な変化が口腔の健康状態に与える影響を検討することは、予防医学的な観点から重要である。どの生活習慣の改善が口腔の健康状態により良い影響を与える可能性が高いかについても検討を行い、今後の保健活動や臨床に利活用できる研究成果を広く発信したいと考えている。

日本人の口腔環境は、時代を追って改善していることが調査研究より示されている。那須ら⁶⁾は、永久歯数を用いたコホート分析から、1975 年が歯数の時代効果が下げ止まった年であることを指摘している。また、男性に比べて女性の平均現在歯数が少ない時代を経て、現在は性差が殆ど認められないとの結果も示している。口腔の健康維持に関して、男性に対する一層の啓発活動の必要性が示唆されている。男性の参加者数の多い我々の研究成果がその一助になればと考えている。

歯の喪失によって生じる咀嚼や外見に関する問題は、高齢者の QOL に影響を及ぼすことが指摘されている⁷⁾。健康寿命の延伸には、機能面の維持と同時に、心理・社会的な面のサポートも重要である。本研究では、良好な口腔関連 QOL を有する者において死亡リスクが低下する傾向が示されている。主要な国内外の論文データベース検索では、経時的な口腔関連 QOL の変化やその変化の大きさと罹患や死亡の関連について、大規模な検討報告は認められていない。今後、QOL についても考察を深めていきたいと考えている。

<引用文献>

- Bansal M, Rastogi S, et al. Influence of periodontal disease on systemic disease: inversion of a paradigm: a review. *J Med Life*. 2013; 6:126-30.
- Wakai K, Naito M, et al. Tooth loss and risk of hip fracture: a prospective study of male Japanese dentists. *Community Dent Oral Epidemiol*. 2013; 41: 48-54.

Wakai K, Naito M, et al. Tooth loss and intakes of nutrients and foods: a nationwide survey of Japanese dentists. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2010; 38: 43-49.

Naito M, Suzukamo Y, et al. Linguistic adaptation and validation of the General Oral Health Assessment Index (GOHAI) in an elderly Japanese population. *J Public Health Dent*; 66: 273-275. 2006. Wakai K. et al. *J Epidemiol.* 2009; 19:72-80.

Tôrres LH, Tellez M, Hilgert JB, Hugo FN, de Sousa MD, Ismail AI. Frailty, Frailty Components, and Oral Health: A Systematic Review. *J Am Geriatr Soc.* 2015; 63:2555-2562.

那須郁夫, 中村隆. 日本人永久歯歯数の Age-Period-Cohort 分析 - 歯科疾患実態調査による -. *老年歯学.* 2016 ; 31:39-50.

Bidinotto AB, Santos CM, Tôrres LH, de Sousa MD, Hugo FN, Hilgert JB. Change in Quality of Life and Its Association with Oral Health and Other Factors in Community-Dwelling Elderly Adults-A Prospective Cohort Study. *J Am Geriatr Soc.* 2016 ;64:2533-2538.

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 2 件)

内藤真理子. 治療効果評価における患者報告アウトカムの使用 - 評価指標としての QOL. *日本歯科医師会雑誌.* 査読無, 2016; 69:31-39.

内藤真理子. QOLとPRO-医療をどう評価するか. *歯界展望.* 査読無, 2016; 128:798-799.

[学会発表](計 8 件)

内藤真理子. QOL研究の基礎:口腔関連QOLを測定するとは. 第74回日本矯正歯科学会大会, 福岡国際会議場(福岡県・福岡市), 2015, 11月18日.

内藤真理子, 若井建志, 内藤徹, 花田信弘, 川村孝. 嚥下障害と死亡リスクの関連について:コホート研究における検討. 第21回日本摂食嚥下リハビリテーション学会学術大会, 京都国際会議場(京都府・京都市), 2015年9月11日.

Naito M, Kakuhiro F. The impact of oral health on health-related quality of life among adults: a systematic review. 第64回日本口腔衛生学会・総会, つくば国際会議場(茨城県・つくば市), 2015, 5月28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年1月23日.

内藤真理子. 疫学研究における口腔関連QOL/PRO. 第52回日本医療・病院管理学会学術総会, TOC有明コンベンションホール(東京都江東区), 2014年9月14日.

内藤真理子. 研究の実際:口腔関連QOL/PROと疫学. 日本行動計量学会第42回大会, 東北大学川内北キャンパス(宮城県・仙台市), 2014年9月5日.

内藤真理子, 若井建志, 内藤徹, 花田信弘. 高齢者における就労と死亡リスクの関連. 第56回日本老年医学会学術集会, 福岡国際会議場(福岡県・福岡市), 2014年6月13日.

Suma S, Wakai K, Naito M, Naito T, Kawamura T, Kojima M, Uemura O, Nakagaki H, Yokota M, Hanada N. Tooth loss and mortality from pneumonia: a prospective study of Japanese dentists. The 20th IEA World Congress of Epidemiology, Anchorage (USA), 2014. Aug.18.

[図書](計 0 件)

[産業財産権]

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

[その他]

○研究ホームページ

「歯科医師を対象とした歯と全身の健康、栄養との関連に関する研究: LEMONADE Study」
<https://www.med.nagoya-u.ac.jp/yobo/lemonade/lemonade/>

6. 研究組織

(1)研究代表者

内藤 真理子 (NAITO, Mariko)

名古屋大学・大学院医学系研究科・准教授
研究者番号: 10378010

(2)研究分担者

若井 建志 (WAKAI, Kenji)

名古屋大学・大学院医学系研究科・教授
研究者番号: 50270989

川村 孝 (KAWAMURA, Takashi)

京都大学・環境安全保健機構・教授
研究者番号: 10252230

(3)研究協力者

内藤 徹 (NAITO, Toru)

福岡歯科大学・歯学部・教授
研究者番号: 10244782